



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 278 079**

(51) Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

C07K 14/51 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C12P 19/34 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

C07K 14/475 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02802562 .5**

(86) Fecha de presentación : **31.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1440159**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2004**

(54) Título: **Proteínas morfogénicas óseas (BMP), receptores de BMP y proteínas de unión a BMP y su utilización en el diagnóstico y en el tratamiento del glaucoma.**

(30) Prioridad: **31.10.2001 US 334852 P**

(73) Titular/es: **Alcon, Inc.
Bösch 69, P.O. Box 62
6331 Hünenberg, CH
University of North Texas Health Science Center,
Office of Research**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

(72) Inventor/es: **Clark, Abbot, F. y
Wordinger, Robert, J.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proteínas morfogénicas óseas (BMP), receptores de BMP y proteínas de unión a BMP y su utilización en el diagnóstico y en el tratamiento del glaucoma.

5

1. Campo de la invención

La presente invención da a conocer procedimientos y reactivos para el diagnóstico y el tratamiento del glaucoma y los trastornos relacionados.

10

2. Descripción de la técnica relacionada

Los “glaucomas” son un grupo de enfermedades debilitantes de los ojos que son la causa principal de ceguera irreversible en los Estados Unidos y en otros países desarrollados. El glaucoma primario de ángulo abierto (“PoAG”), la forma más común de glaucoma, se caracteriza por la degeneración de la malla trabecular, conduciendo a la obstrucción de la capacidad normal del humor acuoso de salir del ojo sin cierre del espacio (es decir, el “ángulo”) entre el iris y la córnea (Vaughan, D. *et al.*, (1992)). Una característica de dicha obstrucción en la enfermedad es la presión intraocular (“IOP”) incrementada, que resulta en la pérdida gradual de la visión y en ceguera si no se trata adecuadamente y a tiempo. Se estima que la enfermedad afecta a entre 0,4% y 3,3% de la población adulta de más de 40 años (Leske, M.C. *et al.*, (1986); Bengtsson, B., (1989); Strong, N.P., (1992)). Además, la prevalencia de la enfermedad se incrementa con la edad hasta superar el 6% de las personas de 75 o más años (Strong, N.P., (1992)).

15

Debido a que la IOP incrementada es una característica fácilmente medible del glaucoma, se realiza un cribado diagnóstico de la enfermedad mayoritariamente mediante la medición de la presión intraocular (tonometría) (Strong, N.P., (1992); Greve, M. *et al.*, (1993)). Por desgracia, debido a que los intervalos de presión glaucomatosa y normal se solapan, estos procedimientos resultan de valor limitado a menos que se obtengan múltiples lecturas (Hitchings, R.A., (1993); Tuck, M.W. *et al.*, 1993; Vaughan, D. *et al.*, (1992); Vernon, S.A., (1993)). Por ello, con frecuencia se llevan a cabo procedimientos adicionales, tales como el examen directo del disco óptico y la determinación del grado de pérdida del campo visual del paciente, con el fin de mejorar la exactitud del diagnóstico (Greve, M. *et al.*, (1993)).

30

El glaucoma afecta a tres tejidos diferentes del ojo. La IOP incrementada asociada con el PoAG se debe a cambios morfológicos y bioquímicos en la malla trabecular (TM), un tejido situado en el ángulo entre la córnea y el iris. La mayor parte del humor acuoso nutritivo sale por el segmento anterior del ojo a través de la TM. La pérdida progresiva de células de la TM y la acumulación de residuos extracelulares en la TM del ojo glaucomatoso conduce a un incremento de la resistencia a la salida de flujo acuoso (Lutjen-Drecoll y Rohen, 1996; Rohen, 1983; Rohen *et al.*, 1993; Grierson y Calthorpe, 1988), elevando de esta manera la IOP. La IOP incrementada, así como otros factores, tales como la isquemia, causan cambios degenerativos en la cabeza del nervio óptico (ONA), conduciendo a una “excavación” progresiva de la ONA (Varma y Minckler, 1996; Hernández y Gong, 1996; Hernández *et al.* 1990; Hernández y Pena, 1997; Morrison *et al.*, 1990) y la pérdida de células ganglionares y axones retinianos (Quigley *et al.*, 2000; Quigley, 1999; Quigley *et al.*, 1995; Kerrigan *et al.*, 1997). Los mecanismos moleculares detallados responsables de los daños glaucomatosos en la TM, ONA y células ganglionares retinianas son desconocidos.

35

La terapia actual del glaucoma se centra en reducir la IOP, un factor de riesgo importante del desarrollo y progresión de glaucoma. Estas terapias reducen la IOP, pero no tratan directamente los mecanismos patogénicos, por lo que la enfermedad continúa progresando. Como mínimo la mitad de los pacientes con glaucoma no han sido diagnosticados, y cuando el glaucoma ha sido diagnosticado en estos pacientes, ya han perdido aproximadamente el 40% de sus células ganglionares retinianas. Por lo tanto, son necesarios procedimientos para la detección y diagnóstico precoces del glaucoma.

40

En vista de la importancia del glaucoma, y a lo inadecuado por lo menos en parte de los procedimientos de diagnóstico anteriores, resultaría deseable disponer de un procedimiento mejorado, más exacto para diagnosticar el glaucoma en sus primeros estadios. Además, resultaría deseable disponer de nuevos agentes terapéuticos que traten los mecanismos patogénicos glaucomatosos.

45

Sumario de la invención

La presente invención supera éstas y otras desventajas de la técnica anterior proporcionando procedimientos para el diagnóstico precoz del glaucoma.

50

En determinadas formas de realización específicas, la invención proporciona un procedimiento para diagnosticar el glaucoma en una muestra obtenida de una célula o líquido corporal mediante la detección de la expresión alterada de un gen miembro de una familia de proteínas morfogénicas óseas. Este procedimiento se proporciona en la reivindicación 1. Se proporcionan formas de realización ventajosas en la reivindicación dependiente 5.

55

En general, los procedimientos de la invención pueden incluir obtener una muestra de un individuo y extraer el ADN de dicha muestra. A continuación, se utilizan unos cebadores de PCR seleccionados para miembros específicos de la familia del gen de BMP con el fin de amplificar regiones relevantes del gen extraído, obteniendo un producto de PCR. El producto de PCR se resuelve mediante una técnica que identifica efectivamente las diferencias en la secuencia

ES 2 278 079 T3

de ADN entre la forma normal y la mutada del gen específico de la familia de BMP que se está evaluando (el ADN extraído). Las diferencias identificadas entre las secuencias son indicativas de glaucoma.

La muestra de tejido o de líquido para la utilización en los procedimientos de la invención puede ser de células de sangre o de la boca.

Típicamente, las secuencias de cebador presentarán una longitud de entre aproximadamente 10, 15 ó 18 nucleótidos y aproximadamente 20, o aproximadamente 30 nucleótidos. Las secuencias más largas, por ejemplo de 40, 50, 80, 90, 95, 100, incluso hasta la longitud completa, resultan todavía más preferidos para determinadas formas de realización. Las longitudes de oligonucleótidos de por lo menos aproximadamente 18 a 20 nucleótidos se encuentran bien aceptadas por los expertos en la materia como suficientes para una hibridación suficientemente específica para que resulte útil como sonda molecular, tal como describe Lathe (1985), cuya referencia se incorpora específicamente a la presente memoria como referencia con este fin. Preferentemente, la secuencia de nucleótidos consta de 20 a 100 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41 SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53. Se contempla asimismo que las secuencias de cebador consten de secuencias de por lo menos 10, 15 ó 18 nucleótidos contiguos a las secuencias de genes de receptor de BMP y de proteínas asociadas a BMP, las secuencias de las cuales son conocidas.

Resultan útiles como sondas de hibridación las moléculas de ácidos nucleicos con tramos de 10, 18, 20, 30, 50, 60, 65 o incluso hasta 100 nucleótidos aproximadamente, complementarios a cualquiera de entre SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53. Los expertos en la materia reconocen que los cebadores o sondas con una longitud de nucleótidos de aproximadamente 18 nucleótidos proporcionan una hibridación altamente específica con una secuencia diana. El tamaño total del fragmento, así como el tamaño de los tramos complementarios, en última instancia dependerá del uso aplicado que se pretenda para el segmento particular de ácidos nucleicos. Los fragmentos más pequeños generalmente resultarán útiles en formas de realización de hibridación, en las que la longitud de la región complementaria puede ser variada, tal como entre aproximadamente 10, 18, 20 ó 30 y aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90 ó 100 nucleótidos, o incluso de longitud completa según las secuencias complementarias que se deseé detectar.

En las formas de realización específicamente preferidas, los cebadores constan de secuencias contiguas de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53. En otras formas de realización preferidas, los cebadores consisten de secuencias contiguas a genes de receptor de BMP (dadas a conocer en Dijke *et al.*, 1993; Astrom *et al.*, 1999; Nohno *et al.*, 1995, que se incorporan a la presente memoria en su totalidad como referencia) o de genes asociados a BMP, tales como la cordina (NCBI NM_029130), la gremlina (Murphy *et al.*, 1999; McMahon *et al.*, 2000), la folistatina (NCBI NM_003892) o bambi (NCBI NM_005791). Más preferentemente, los cebadores consisten de una secuencia contigua a SEC ID nº 3. En determinados aspectos, por lo menos algunos de los cebadores pueden incluir además un marcaje detectable.

En otras formas de realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar el glaucoma mediante la administración a un paciente que lo necesita, de una composición que comprende una secuencia que consta por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituidos por un agonista BMP2, un agonista BMP4, un agonista BMP5, un agonista de BMP7, un agonista de Smad 1/5, un antagonista de la cordina, un antagonista de la gremlina y un antagonista de la folistatina.

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento para identificar un agente terapéutico para el tratamiento del glaucoma. Pueden identificarse agentes terapéuticos, por ejemplo mediante:

- 50 a) la obtención de una primera composición que comprende una población de células recombinantes que expresan BMP-2A, BMP4, BMP5 o BMP7;
- b) la obtención de una sustancia candidata;
- c) la incubación de dicha composición y dicha sustancia candidata;

55 el ensayo de dicha composición para su capacidad de activar rutas de señalización de Smad inducidas por BMP y/o la expresión génica regulada por BMP; y la identificación de una sustancia candidata que inhiba o estimule estos efectos corriente abajo de la BMP.

60 Otro aspecto de la invención son kits diagnósticos que contienen secuencias de la presente invención y reactivos adecuados, tales como un marcaje detectable unido a una proteína, péptido o al anticuerpo mismo. Alternativamente, el marcaje detectable puede unirse a una segunda secuencia que se hibride selectivamente a una secuencia de la invención.

65 Entre las formas de realización relacionadas se incluyen kits terapéuticos que incluyen formulaciones farmacéuticamente aceptables de las secuencias de ácidos nucleicos o de secuencias de péptido o de proteína dadas a conocer en la presente memoria. Estos kits resultan útiles en la detección de la expresión alterada de genes y proteínas BMP en muestras clínicas para el diagnóstico del glaucoma.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos forman parte de la presente especificación y se incluían para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente invención. La invención podrá entenderse mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las formas de realización específicas presentadas en la presente memoria.

Fig. 1. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP2A.

Fig. 2. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP4.

Fig. 3. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP5.

Fig. 4. Secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de BMP7.

Fig. 5. Ruta de señalización de proteína morfogénica ósea. Los dímeros de proteína morfogénica ósea (BMP) se une a un complejo de membrana compuesto de receptores 1 y 2 de BMP, que son serina/treonina quinasas. Los Smads (Smad1/Smad5) reguladores resultan fosforilados y se asocian con un co-Smad (Smad 4). Este complejo Smad resultante entra en el núcleo, en el que se asocia con factores de transcripción (TF) y regula la expresión génica. Las proteínas asociadas a la BMP actúan como antagonistas de la BMP añadiéndose a BMP y evitando la interacción de BMP con receptores de BMP.

Fig. 6. Expresión de BMP en células y tejidos de la TM humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR de BMP procedentes de muestras de ADNc generados a partir de análisis de PCR-RT de la expresión de BMP en células (carriles 1 a 5) y tejidos de la TM (carriles 6 y 7) humanas. L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de la PCR-RT.

Fig. 7. Expresión de receptores de BMP en células y tejidos de la TM humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis de PCR-RT de receptores de BMP en células (carriles 1 a 5) y tejidos de la TM (carriles 6 y 7) humana. L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de la PCR-RT.

Fig. 8. Expresión de BMP en astrocitos de la ONA humano, tejidos de la ONA y en astrocitos cerebrales humanos. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis PCR-RT de la expresión de BMP en astrocitos de la ONA humana (carriles 1 a 5), tejido de la ONA (carril 6) y astrocitos cerebrales humanos (carril 7). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de PCR-RT.

Fig. 9. Expresión de BMP en líneas celulares de lámina cribosa humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis PCR-RT de células de lámina cribosa humana (carriles 1 a 9). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control interno positivo de PCR-RT.

Fig. 10. Expresión de receptores de BMP en astrocitos de ONA humana, tejidos de la ONA y astrocitos cerebrales humanos. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados en análisis PCR-RT de la expresión de receptores de BMP en astrocitos de cabeza de nervio óptico (ONA) humana (carriles 1 a 5), tejido de la ONA (carril 6) y astrocitos cerebrales humanos (carril 7). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control positivo de PCR-RT.

Fig. 11. Expresión de receptores de BMP en líneas celulares de lámina cribosa humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generados mediante análisis de PCR-RT de células de lámina cribosa humana (carriles 1 a 9). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó la β -actina como control positivo de PCR-RT.

Fig. 12. Inmunotransferencia western de BMP y de la expresión de receptores de BMP en cultivo de células de TM humana, astrocitos de cabeza de nervio óptico (ONA) y en células de lámina cribosa. Detección quimioluminiscente de proteínas BMP y receptores de BMP en células de malla trabecular humana (carriles 1 y 2), astrocitos de la ONA (carriles 3 y 4) y células de lámina cribosa (carriles 5 y 6). El tamaño de las proteínas se indica en kDa.

Fig. 13. Expresión de ARNm de proteínas asociadas a BMP en células de TM humana. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generadas en análisis de PCR-RT de células de TM humana (carriles 1 a 5). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó β -actina como control positivo de PCR-TM.

Fig. 14. Expresión de ARNm de proteínas asociadas a BMP en células de lámina cribosa humana y en astrocitos de la ONA. Gel de agarosa teñido con bromuro de etidio de productos PCR procedentes de muestras de ADNc generadas en análisis PCR-RT de células de lámina cribosa (LC) (carriles 1 a 7) y en astrocitos (ONA) de la ONA (carriles 8 a

11). L = marcadores de pares de bases. C = carril de control negativo de PCR. Se utilizó β -actina como control positivo de PCR-RT.

Fig. 15. Ilustra la expresión incrementada del antagonista de BMP gremlina (CKTSF1B1) en células glaucomatosas de la TM. Se evaluó la expresión génica utilizando series génicas Affymetrix (chip genético Affymetrix U133A).

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Se ha propuesto que la malla trabecular desempeña un importante papel en el flujo normal del humor acuoso, y se ha planteado que constituye el sitio principal de resistencia al flujo hacia afuera en los ojos glaucomatosos. Las células de la malla trabecular humana (HTM) son células especializadas que revisten los canales de flujo externo por los que el humor acuoso sale del ojo. La alteración de la función sintética de las células puede encontrarse implicada en la patogénesis del POAG, glaucoma por esteroides y otros tipos de glaucoma.

A pesar de años de investigación intensiva, los mecanismos moleculares exactos responsables del daño glaucomatosa en el ojo no se conocen. La investigación recientemente ha sugerido que los factores de crecimiento podrían resultar importantes en el mantenimiento de la homeostasis normal en los tejidos oculares asociados al glaucoma, y que las alteraciones en el factor de crecimiento/receptores del factor de crecimiento podrían desempeñar un papel en la patogénesis del glaucoma. Los factores de crecimiento son una familia muy grande de polipéptidos que controlan el crecimiento y diferenciación celulares. Estas moléculas presentan una diversidad de efectos específicos de células sobre la expresión génica, composición y deposición de la matriz extracelular, la organización citoesquelética y la regulación de funciones celulares. La TM expresa una amplia diversidad de factores de crecimiento, receptores de factor de crecimiento (Tripathi *et al.*, 1993a; Tripathi *et al.*, 1993b; Tripathi *et al.*, 1994a; Tripathi *et al.*, 1994b; Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999), así como neurotrofina/factores neurotróficos y sus receptores (Liu *et al.*, 2001; Wordinger *et al.*, 2000). Los astrocitos de la ONA y las células de la lámina cribosa, dos tipos celulares de la cabeza del nervio óptico, expresan factores de crecimiento, neurotrofinas y sus receptores (Lambert *et al.*, 2001; Pena *et al.*, 1999). El humor acuoso también contiene una diversidad de factores de crecimiento, incluyendo FGF2, EGF, TGF β , HGF (Tripathi *et al.*, 1996; Tripathi *et al.*, 1991; Tripathi *et al.*, 1992; Hu y Ritch, 2001), así como neurotrofinas (Chundru *et al.*, 2000). Se ha informado de niveles incrementados de TGF β -2 y HGF de humor acuoso en pacientes de POAG (Tripathi *et al.*, 1994c; Inatani *et al.*, 2001; Picht *et al.*, 2001). Pueden encontrarse implicados factores de crecimiento en el glaucoma mediante la alteración del desarrollo y/o funcionamiento normales de la TM y de la ONA.

La presente invención surge en parte del reconocimiento de que las proteínas morfogénicas óseas (BMP) no sólo inducen la formación de hueso y de cartílago, sino que son citoquinas multifuncionales que presentan un amplio abanico de efectos sobre numerosos tipos celulares (Hogan 1996; Reddi, 1997) y se expresan en células tanto de la malla trabecular humana (HTM) como de la cabeza del nervio óptico (ONA) (Wordinger *et al.*, 2002). Las BMP son miembros de la superfamilia TGF β y existen aproximadamente 15 a 20 genes de BMP en el hombre, 3 receptores de BMP y varias proteínas asociadas a BMP que funcionan como antagonistas de las BMP (Yamashita *et al.*, 1996). Las BMP señalizan por medio de un complejo receptor que consiste en BMPR-I y BMPR-II. Se ha informado de que los miembros de la superfamilia TGF β y TGF β R (Agarwal *et al.*, 1997; Lambert *et al.*, 1997) y GDNF y GDNFR (Wordinger *et al.*, 1999; Liu *et al.*, 1999) se expresan en células tanto de la HTM como de la ONH.

Las BMP y receptores de BMP se expresan en tejidos oculares (Obata *et al.*, 1999; You *et al.*, 1999), aunque los trabajos anteriores se han centrado en el desarrollo ocular. La función de las BMP resulta importante en el desarrollo ocular debido a que la alteración dirigida de los genes que codifican las BMP en ratones conduce a defectos severos del desarrollo en la retina y el cristalino (Jena *et al.*, 1997; Luo *et al.*, 1995; Dudley *et al.*, 1995). La BMP-2, BMP-4 y BMP-7 se encuentran implicadas en el desarrollo de la retina y del cristalino (Jena *et al.*, 1997; Furuta y Hogan, 1998; Reddi, 2000; Trounce *et al.*, 2001). BMP-6 y BMP-7 aparentemente también desempeñan un papel en la protección de las neuronas frente a daños hipoglucémicos o isquémicos (Nonner *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2001) y BMP2 se ha demostrado que potencia la expresión de neurotrofinas de células ganglionares (Zhang *et al.*, 1998). Los ratones heterocigóticos knock-out haploinsuficientes para Bmp4 presentan fenotipos oculares entre los que se incluyen la disgénesia del segmento anterior, IOP elevada, y anomalías del nervio óptico (Chang *et al.*, 2001). Se dispone de información muy limitada sobre el papel de las BMP en el ojo postnatal hno.

Mohan y colaboradores (1998) informaron de que BMP-2 y BMP-4 y los receptores de las BMP se expresaban en células de la córnea adulta y sugirieron de que la función de las BMP podría incluir la proliferación y apoptosis de los queratocitos. You y colaboradores (1999) corroboraron este estudio e informaron asimismo de la expresión de BMP-3, BMP-5 y BMP-7 en células de epitelio corneal y estromales *ex vivo* y en cultivo. Informaron de que el nivel de transcripción de las BMP era más elevado en el estroma, mientras que el nivel para los receptores era más elevado en el cultivo de células epiteliales corneales.

Mediante la utilización de PCR-RT, los presentes inventores descubrieron ARNm para BMP, receptores de BMP llamados BMPR-IA, BMPR-IB y BMPR-II, así como las proteínas de unión a BMP gremlina, cordina, folistatina y bambi, en la HTM, lámina cribosa (LC) y líneas celulares de astrocitos y tejidos del ONH (Wordinger *et al.*, 2002). Los presentes inventores descubrieron además que las células de HTM y ONH expresan proteínas BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7.

El glaucoma se diagnostica mediante la caracterización de cambios genéticos en los genes de miembros de la familia de señalización de BMP. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “gen miembro de la familia de las proteínas morfogénicas óseas” y “familia de señalización de BMP” se refiere a todas las BMP, receptores de BMP y proteínas asociadas. La expresión “cambios genéticos” es bien conocida por los expertos en la materia.

5 Existen numerosos ejemplos de enfermedades asociadas a cambios genéticos en genes específicos (por ejemplo ver Cummings, 1997; Strachan *et al.*, 1996; Jorde *et al.*, 1999). Los cambios genéticos en un gen específico (por ejemplo BMP) pueden determinarse utilizando una diversidad de técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, tales como SSCP, DGGE, ASO, RFLP, análisis de heterodíplex, CCM, PTT y corte por ARNasa (ver Birren *et al.*, 1998).

10 El glaucoma puede estar causado por la expresión alterada de uno o más genes de la familia de las BMP en el ojo, que conduce a IOP elevada y/o a neuropatía óptica glaucomatosa. La expresión “expresión alterada del gen de BMP” se refiere a una expresión de este producto génico diferente de la normal. El término también puede referirse a alteraciones de la secuencia del gen o proteína. El gen normal de la BMP ha sido bien caracterizado (ver lo expuesto anteriormente), y la expresión de la BMP ha sido informada en una diversidad de tejidos, incluyendo la TM y el NOH.

15 20 Los cambios genéticos en la región codificante de los genes de la familia de BMP puede alterar la función de estas proteínas. Los cambios genéticos fuera de la región codificante también pueden conducir al glaucoma.

Es bien conocido por los expertos en la materia que los “cambios en el exterior” de la región codificante de un gen específico resultan importantes en la regulación de la expresión génica. Por ejemplo, la región más arriba (5') de la 25 región codificante de la mayoría de genes es conocida como la región promotora que “promueve” y regula la expresión de ese gen. La región promotora contiene numerosas secuencias de nucleótidos reconocidas por diversos factores de transcripción y proteínas de unión a ADN que son responsables de la activación o represión de la expresión génica. Las regiones más abajo (3') del gen puede determinar la poliadenilación del producto génico, regulando de esta manera el procesamiento y traducción del ARN en el producto génico.

25 La expresión alterada de los genes o mutaciones de las BMP en la secuencia de los genes que es indicativa de glaucoma puede detectarse utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, se contempla que pueda utilizarse un fragmento de ácidos nucleicos de prácticamente cualquier longitud, estando preferentemente limitada la longitud total por la facilidad de preparación y utilización en el protocolo pretendido. Las secuencias de 30 ácidos nucleicos dadas a conocer en la presente memoria también pueden presentar utilidad como sondas o cebadores en formas de realización de hibridación de ácidos nucleicos. Como tales, se contempla que presenten utilidad particular los segmentos de ácidos nucleicos que comprenden una región de secuencia que consta de por lo menos una secuencia contigua de 14 nucleótidos de longitud que presenta la misma secuencia, o es complementaria, a una secuencia contigua de 14 nucleótidos de longitud de BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP-4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC 35 ID nº 5), BMP-7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43), gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53). Las secuencias complementarias o idénticas contiguas de mayor longitud, por ejemplo las de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1.000 nucleótidos (incluyendo todas las longitudes intermedias) e incluso hasta las secuencias de longitud completa de aproximadamente 1.547 nucleótidos (para BMP-2A), 1.946 nucleótidos (para BMP-4), 2.153 nucleótidos 40 (para BMP-5) y 1.878 nucleótidos (para BMP-7), 2.932 nucleótidos (para BMP-RIA), 2.032 nucleótidos (para BMP-RIB), 3.611 nucleótidos (para BMP-RII), 3.561 nucleótidos (para cordina), 4.049 nucleótidos (para gremlina), 1.386 nucleótidos (para folistatina) y 1.523 nucleótidos (para bambi), también resultarán de utilidad en determinadas formas de realización.

45 50 Se pondrá fácilmente de manifiesto que las “longitudes intermedias”, en este contexto, se refieren a cualquier longitud entre los intervalos indicados, tales como 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, etc.; 21, 22, 23, etc.; 30, 31, 32, etc.; 50, 51, 52, 53, etc.; 100, 101, 102, 103, etc.; 150, 151, 152, 153, etc.; incluyendo todos los números enteros comprendidos en los intervalos entre 200 y 500; entre 500 y 1.000, entre 1.000 y 2.000, hasta, e incluyendo, secuencias de 2.001, 2.002, 2.050, 2.051 y similares.

55 La capacidad de estas sondas de ácidos nucleicos y cebadores de hibridarse específicamente a secuencias codificantes y cebadores de BMP para amplificar específicamente secuencias de BMP permite que resulten de utilidad en la detección de la presencia de secuencias complementarias en una muestra dada. Sin embargo, se contemplan otros usos, incluyendo la utilización de la información de secuencia para la preparación de cebadores de especies mutantes, o de cebadores para la utilización en la preparación de otras construcciones genéticas.

Las moléculas de ácidos nucleicos con regiones de secuencia que consisten en tramos contiguos de nucleótidos de 10, 20, 30, 50 o incluso de 100 a 200 nucleótidos aproximadamente, idénticos o complementarios a BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC ID nº 5), BMP7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC 60 ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43), gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53) se contemplan particularmente como sondas de hibridación para la utilización, por ejemplo, en ensayos de evaluación de SNP y de hibridación en fase sólida, además de transferencia southern y northern. Esto permitiría analizar genes estructurales o reguladores de BMP, tanto en tejidos como en células. El tamaño total del fragmento, así como el tamaño del tramo o tramos complementarios, dependerá finalmente del uso aplicado pretendido 65 del segmento particular de ácidos nucleicos. Los fragmentos de tamaño más reducido generalmente resultarán útiles en formas de realización de hibridación, en las que la longitud de la región complementaria contigua puede variarse, tal como entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 nucleótidos, aunque pueden utilizarse tramos complementarios contiguos mayores, de hasta aproximadamente 1.547 nucleótidos (para BMP-2A), de 1.946 nucleótidos

(para BMP-4), 2.153 nucleótidos (para BMP-5) y 1.878 nucleótidos (para BMP-7), 2.932 nucleótidos (para BMP-RIA), 2.032 nucleótidos (para BMP-RIB), 3.611 nucleótidos (para BMP-RII), 3.561 nucleótidos (para la cordina), 4.049 nucleótidos (para la gremlina), 1.386 nucleótidos (para la folistatina) y 1.523 nucleótidos (para bambi), según la longitud de las secuencias complementarias que se desee detectar.

5 La utilización de una sonda de hibridación de aproximadamente 10 a 14 nucleótidos de longitud permite la formación de una molécula dúplex que es tanto estable como selectiva. Las moléculas con secuencias complementarias contiguas a lo largo de tramos de más de 10 bases de longitud resultan generalmente preferidas, aunque, con el fin de incrementar la estabilidad y la selectividad del híbrido, y de esta manera mejorar la calidad y grado de las molé-
10 culas híbridas específicas obtenidas, generalmente resulta preferido diseñar moléculas de ácidos nucleicos con tramos complementarios al gen de 15 a 20 nucleótidos contiguos, o incluso de mayor longitud donde se deseé.

15 Pueden seleccionarse sondas de hibridación de cualquier parte de cualquiera de las secuencias dadas a conocer en la presente memoria. Sólo se requiere revisar la secuencia proporcionada en la SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC
20 ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53 y seleccionar cualquier parte continua de la secuencia, de entre aproximadamente 10 nucleótidos de longitud y la secuencia de longitud completa, que se deseé utilizar como sonda o cebador. La elección de secuencias de sonda y cebador puede encontrarse gobernada por diversos factores, tales como, únicamente a título de ejemplo, que
25 puede desearse utilizar cebadores que partan de los extremos de la secuencia total, o de los extremos de las secuencias codificantes del dominio funcional, con el fin de amplificar más ADN.

25 El procedimiento de selección y de preparación de un segmento de ácidos nucleicos que incluye una secuencia contigua de entre el interior de BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC ID nº 5), BMP7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43),
30 gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53) puede alternativamente describirse como la preparación de un fragmento de ácidos nucleicos. Evidentemente también pueden obtenerse fragmentos mediante otras técnicas, tales como, por ejemplo, mediante rotura mecánica o mediante digestión con enzimas de restricción. Pueden prepararse fácilmente segmentos o fragmentos pequeños de ácidos nucleicos mediante, por ejemplo, la síntesis directa del fragmento por medios químicos, como es práctica común utilizando un sintetizador automático de oligo-
35 nucleótidos. Además, pueden obtenerse fragmentos mediante la aplicación de tecnología de reproducción de ácidos nucleicos, tal como la tecnología PCR™ de las patentes US nº 4.683.202 y nº 4.682.195 (cada una incorporadas a la presente memoria como referencia), mediante la introducción de secuencias seleccionadas en vectores recombinantes para la producción recombinante, y mediante otras técnicas de ADN recombinante generalmente conocidas por los expertos en biología molecular.

35 De acuerdo con lo expuesto anteriormente, las secuencias de nucleótidos de la invención pueden utilizarse por su capacidad de formar selectivamente moléculas dúplex con tramos complementarios de genes o ADNc de BMP. Dependiendo de la aplicación contemplada, se deseará utilizar grados diversos de selectividad de hibridación para conseguir grados diversos de selectivamente de la sonda hacia la secuencia diana. Para las aplicaciones que requieran selectividad elevada, típicamente se deseará utilizar condiciones relativamente restrictivas para formar los híbridos, por ejemplo se seleccionarán condiciones de salinidad relativamente reducida o de temperatura elevada, tal como las proporcionadas por NaCl 0,02 a 0,15 M a temperaturas de 50°C a 70°C. Estas condiciones selectivas toleran poco o ningún desapareamiento entre la sonda y la cadena molde o diana, y resultaría particularmente adecuada para examinar los genes de BMP.

45 Evidentemente, para algunas aplicaciones, por ejemplo en las que se deseé preparar o identificar mutantes que utilizan una cadena cebadora mutante hibridada con un molde subyacente o en el caso de que se deseé aislar secuencias codificantes de BMP de especies relacionadas, equivalentes funcionales, o similares, resultarán típicamente necesarias condiciones de hibridación menos restrictivas con el fin de permitir la formación del heterodúplex. En estas circunstancias, puede desearse utilizar condiciones tales como concentraciones salinas de 0,15 M a 1,0 M, a temperaturas comprendidas entre 20°C y 55°C. De esta manera pueden identificarse con facilidad especies de hibridación cruzada como señales de hibridación positiva con respecto a las hibridaciones de control. En cualquier caso, se aprecia generalmente que pueden obtenerse condiciones más restrictivas reduciendo las concentraciones de NaCl o mediante la adición de cantidades crecientes de formamida, que sirve para desestabilizar el dúplex híbrido de la misma manera que la temperatura incrementada. De esta manera, pueden manipularse con facilidad las condiciones de hibridación, y de esta manera resultarán generalmente en un procedimiento de selección dependiendo de los resultados deseados.

50 En determinadas formas de realización, resultará ventajoso utilizar secuencias de ácidos nucleicos de la presente invención en combinación con un medio apropiado, tal como un marcate, para identificar la hibridación. Se conocen en la técnica una amplia diversidad de medios indicadores apropiados, incluyendo ligandos fluorescentes, radioactivos, enzimáticos u otros, tal como avidina/biotina, capaces de proporcionar una señal detectable. En formas de realización preferidas, resultará probablemente deseable utilizar un marcate fluorescente o una etiqueta enzimática, tal como ureasa, fosfatasa alcalina o peroxidasa, en lugar de reactivos radioactivos u otros reactivos ambientalmente no deseables. En el caso de las etiquetas enzimáticas, se conocen sustratos indicadores colorimétricos que pueden utilizarse para proporcionar un medio visible para el ojo humano, o espectrofotométricamente para identificar la hibridación específica con muestras que contienen ácidos nucleicos complementarios.

ES 2 278 079 T3

En general, se contempla que las sondas de hibridación indicadas en la presente memoria resultarán útiles tanto como reactivos en la hibridación en solución, así como en formas de realización que utilizan una fase sólida. En las formas de realización que implican una fase sólida, el ADN (o ARN) de ensayo se adsorbe o fija de otra manera a una matriz o superficie seleccionada. Este ácido nucleico de una cadena fijo se somete a continuación a hibridación específica con sondas seleccionadas bajo condiciones deseadas. Las condiciones deseadas dependen de las circunstancias particulares basándose en los criterios particulares requeridos (dependiendo, por ejemplo, del contenido de G+C, el tipo de ácido nucleico diana, la fuente de ácido nucleico, el tamaño de la sonda de hibridación, etc.). Tras el lavado de la superficie hibridada para eliminar las moléculas de sonda unidas no específicamente, se detecta, o incluso se cuantifica, la hibridación específica, por medio del marcaje.

Se entenderá que la presente invención no se encuentra limitada a las secuencias particulares de ácidos nucleicos y de aminoácidos de BMP-2A (SEC ID nº 1), BMP4 (SEC ID nº 3), BMP-5 (SEC ID nº 5), BMP7 (SEC ID nº 7), BMP-RIA (SEC ID nº 37), BMP-RIB (SEC ID nº 39), BMP-RII (SEC ID nº 41), cordina (SEC ID nº 43), gremlina (SEC ID nº 45), folistatina (SEC ID nº 47) o bambi (SEC ID nº 53). Por lo tanto, los vectores recombinantes y segmentos aislados de ADN pueden incluir variadamente las regiones codificantes de BMP mismas, las regiones más arriba o más abajo de los genes, las regiones codificantes que portan alteraciones o modificaciones seleccionadas en la región codificante básica, o pueden codificar polipéptidos mayores que, sin embargo, incluyen regiones codificantes de BMP o pueden codificar proteínas o polipéptidos equivalentes biológicamente funcionales que presentan secuencias variantes de aminoácidos.

Los segmentos de ADN de la presente invención comprenden proteínas y polipéptidos BMP equivalentes biológicamente funcionales. Estas secuencias pueden surgir como consecuencia de la redundancia de codones y la equivalencia funcional que es conocido que se producen naturalmente dentro de las secuencias de ácidos nucleicos y las proteínas codificadas de esta manera. Alternativamente, pueden crearse proteínas o polipéptidos funcionalmente equivalentes por medio de la aplicación de tecnología de ADN recombinante, en la que pueden introducirse cambios la estructura de la proteína, basándose en consideraciones de las propiedades de los aminoácidos que se intercambian. Pueden introducirse cambios diseñados por el hombre mediante la aplicación de técnicas de mutagénesis sitio-dirigida, por ejemplo para introducir mejoras en la antigenicidad de la proteína o para someter a ensayo mutantes de BMP con el fin de examinar la actividad de unión a nivel molecular.

El agente terapéutico para el tratamiento del glaucoma puede ser: un péptido o proteína, un mimético de péptido, un oligonucleótido u oligonucleótido derivatizado, o molécula pequeña similar a fármaco, que en su totalidad afectan a uno o más aspectos de las rutas de la BMP ocular. Los agentes terapéuticos preferidos son los que son: (1) agonistas de BMP2, BMP4, BMP5 o BMP7, (2) antagonistas de cordina, gremlina, folistatina o bambi, y/o (3) agonistas de Smad1, Smad5 y/o Smad4.

El agente puede administrarse directamente al ojo (por ejemplo: gotas o pomadas oculares tópicas; dispositivos de liberación lenta en el fondo del ojo o implantados contiguos a las escleróticas o dentro del ojo; inyecciones periocular, conjuntival, subtenones, intracameral o intravitreal) o parenteralmente (por ejemplo: oralmente; inyecciones intravenosa, subcutánea o intramuscular; administración dérmica, etc.) utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Los siguientes son ejemplos de posibles formulaciones incorporadas por la presente invención.

		<u>% en peso</u>
	(a) Formulación ocular tópica	
45	Agente que incrementa la expresión de BMP-4 ocular	0,01 a 2
	HPMC	0,5
	Cloruro sódico	0,8
50	BAC	0,01%
	EDTA	0,01
	NaOH/HCl	cs para pH 7,4
	Agua purificada	cs para 100 ml
55	(b) Formulación ocular tópica	<u>% en peso</u>
	Antagonista de gremlina	0,01 a 2
60	HPMC	0,5
	Cloruro sódico	0,8
	BAC	0,01
	EDTA	0,01
65	NaOH/HCl	cs para pH 7,4
	Agua purificada	cs para 100 ml

		<u>% en peso</u>
	(c) Formulación ocular tópica	
5	Agonista de smad 1/5	0,01 a 2
	HPMC	0,5
	Cloruro sódico	0,8
	BAC	0,01
	EDTA	0,01
10	NaOH/HCl	cs para pH 7,2
	Agua purificada	cs para 100 ml

Se contempla adicionalmente que los compuestos de la invención podrían formularse en dispositivos de inserción intraocular.

15 A. *Ensayo de agentes terapéuticos*

La presente invención resulta asimismo útil para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos contra el glaucoma que se encuentren implicados en la ruta de señalización de la BMP (ver la fig. 5). Algunos ligandos selectivos de BMP se unen a receptores serina/treonina quinasa de la BMP de tipo I y II (BMP-RI y BMP-RII) transducen señales a través de las proteínas Smad. La señal de la BMP es propagada por Smads mediante interacciones proteína-proteína y proteína-ADN (Attisano y Tuen Lee-Hoeftlich, 2001). Las proteínas reguladoras Smad1 y Smad5 se activan (mediante fosforilación) mediante receptores de BMP unidos a ligando (von Bubnoff y Cho, 2001). A continuación, estos Smads reguladores interactúan con Smad4 para formar un complejo heteromérico que se trasloca hacia el núcleo. Este complejo puede activar o reprimir la transcripción de genes selectivos que reconocen este complejo transcripcional, dependiendo de que cofactores nucleares se encuentran presentes.

La ruta de señalización BMP/Smad se encuentra regulada negativamente por varios mecanismos. Determinadas proteínas de unión a BMP (tales como gremlina, BAMBI o folistatina) se unen a BMP e inhiben su interacción con receptores de la BMP. Además, existen proteínas Smad inhibidoras (por ejemplo Smad6 y Smad7) que se unen e inactivan los receptores de la BMP (Kowabata *et al.*, 1998; Itoh *et al.*, 2000; Miyazono, 2000). Los presentes inventores han descubierto que las células de la TM humana, los astrocitos de la ONH y las células de lámina cribosa expresan mensaje y proteína para el complejo receptor de la BMP. De esta manera, estas células podrían responder a ligandos endógenos de la BMP.

35 Pueden utilizarse diversos procedimientos para descubrir nuevos agentes terapéuticos contra el glaucoma, y estas técnicas son bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden descubrirse agentes péptido o miméticos de péptido que actúan como agonistas o inhibidores de las BMP a través del modelado molecular de estructuras receptoras de la BMP (Nickel *et al.*, 2001). La transducción de señales de BMP implica seleccionar grupos de proteínas Smad (Kawabata *et al.*, 1998; Itoh *et al.*, 2000; Attiseno *et al.*, 2000). Pueden descubrirse agonistas seleccionados de BMP y de Smad utilizando ensayos basados en células. La célula experimental debe expresar el receptor o receptores de BMP apropiados y poseer la ruta apropiada de señalización de la BMP. Debido a que uno de los efectos principales de la señalización de la BMP es la alteración de la expresión génica, pueden descubrirse agonistas de BMP y de Smad mediante cribado para genes inducidos por BMP. La inducción de genes regulados por BMP puede asimismo someterse a ensayo mediante la cuantificación de niveles de ARNm utilizando PCR-RT cuantitativa (Wang *et al.*, 2001), micromatrices de ADN o constructos de gen informador. Existen inhibidores naturales de la señalización de la BMP, las proteínas de unión a BMP (también conocidas como proteínas asociadas a BMP), tales como la cordina, la gremlina y la folistatina. Pueden descubrirse antagonistas de las proteínas inhibidoras utilizando ensayos de unión a ligandos. Por ejemplo, pueden añadirse agentes de ensayo a gremlina recombinante purificada, y los agentes que se unen a la gremlina se identifican utilizando una variedad de técnicas conocidas por los expertos en la materia. Para determinar si estos agentes son antagonistas de la gremlina, se utiliza un ensayo basado en células similar al indicado anteriormente.

55 Se contempla que se utilice cualquier modelo de cribado *in vitro* e *in vivo* conjuntamente con la presente invención para identificar nuevas terapias para el glaucoma centradas en la familia de genes de la BMP. Estos modelos son bien conocidos por los expertos en la materia y su práctica se ha convertido en rutinaria. Pueden diseñarse péptidos o miméticos de péptido de tamaño reducido basados en el conocimiento de la estructura/función de la BMP, BMPR y/o productos génicos de proteína de unión a BMP. Pueden utilizarse ensayos de unión a ligando para detectar moléculas pequeñas que se unen a BMP, BMPR o proteínas de unión a BMP. Los ensayos basados en células pueden detectar los efectos de diversos agentes sobre las rutas de señalización de la BMP. Las líneas celulares knock-in que contienen promotores de genes de la familia de la BMP acoplados a un gen informador pueden generarse para buscar agentes que alteran la expresión de genes de miembros de la familia de la BMP. Estos ensayos pueden utilizarse para identificar moléculas tanto agonistas como antagonistas. Pueden utilizarse ensayos *ex vivo*, tales como segmentos anteriores cultivados en perfusión procedentes de ojos humanos (Clark *et al.*, 1995a; Pang *et al.*, 2000), para examinar los efectos de agentes sobre la IOP y sobre la señalización de la BMP en tejido de la RT. Pueden generarse modelos de roedor del glaucoma utilizando técnicas bien conocidas para crear cepas estables de ratón y de rata transgénicas, knockout o knock-in para miembros de la familia de la BMP. Estos modelos de roedor pueden utilizarse para cribar para agentes que alteran el fenotipo o fenotipos similares a glaucoma (por ejemplo la tonometría para evaluar los efectos sobre la IOP, la histología para evaluar los efectos sobre la neurología óptica glaucomatosa).

B. Kits

La presente invención proporciona procedimientos, composiciones y kits para la detección precoz del glaucoma. Los kits pueden contener un segmento de ácidos nucleicos que codifica un polipéptido o proteína BMP. El kit puede

5 contener adicionalmente reactivos para detectar una interacción entre una muestra y un ácido nucleico o péptido de la presente invención. El reactivo proporcionado puede marcarse radioactivamente, fluorescentemente o enzimáticamente. El kit puede contener un agente marcado radioactivamente conocido capaz de unirse o de interaccionar con un ácido nucleico o péptido o proteína de la presente invención.

10 El reactivo del kit puede proporcionarse en forma de una solución líquida, unido a un soporte sólido o en forma de polvos secos. Preferentemente, en el caso de que el reactivo se proporcione en una solución líquida, ésta es una solución acuosa. Preferentemente, en el caso de que el reactivo proporcionado se una a un soporte sólido, el soporte sólido puede ser un medio cromatográfico, presentando una placa de ensayo una pluralidad de pocillos, o un portaobjetos de microscopía. En el caso de que el reactivo se proporcione en forma de polvos secos, estos pueden reconstituirse 15 mediante la adición de un solvente adecuado, que puede proporcionarse.

Todavía, en otras formas de realización, la presente invención se refiere a procedimientos diagnósticos y kits asociados para el diagnóstico del glaucoma. Se propone que se utilicen los péptidos y ácidos nucleicos asociados a BMP de la invención para detectar polimorfismos o mutaciones en los ácidos nucleicos de la BMP procedentes de 20 muestras del paciente. En general, entre estos procedimientos se incluye, en primer lugar, obtener una muestra que se sospecha que contiene este polimorfismo o mutación, poner en contacto la muestra con un péptido o ácido nucleico de la presente invención, según sea el caso, bajo condiciones efectivas para permitir la formación de un complejo, y detectar a continuación la presencia del complejo.

25 En general, la detección de la formación de complejo se conoce bastante bien en la técnica y puede conseguirse mediante la aplicación de numerosos enfoques. Por ejemplo, la presente invención contempla la aplicación de ELISA, RIA, técnicas de fluorescencia indirecta y similares. Generalmente, la formación de complejo se detecta mediante la utilización de un marcaje, tal como un marcaje radioactivo o una etiqueta enzimática (tal como la fosfatasa alcalina, la peroxidasa de rábano picante, o similar). Evidentemente, pueden apreciarse ventajas adicionales de la utilización de 30 un ligando secundario de unión.

Los ejemplos siguientes son representativos de las técnicas utilizadas por los inventores para llevar a cabo aspectos de la presente invención. Debe apreciarse que, aunque estas técnicas son ejemplares de formas de realización preferidas para la práctica de la invención, los expertos en la materia, a la luz de la presente exposición, apreciarán que pueden 35 introducirse numerosas modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance pretendido de la invención.

Ejemplo 1

Cultivo celular: se generaron células de la TM y de la ONA a partir de ojos de donantes tal como se encuentra 40 descrito (Steely *et al.*, 1992; Steely *et al.*, 2000; Wilson *et al.*, 1993; Clark *et al.*, 1994; Clark *et al.*, 1995b; Clark *et al.*, 1995c; Clark *et al.*, 1996; Clark *et al.*, 2001a; Clark *et al.*, 2001b; Dickerson *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999; Wordinger *et al.*, 2000; Wordinger *et al.*, 2002; Lambert *et al.*, 2001; Agarwal *et al.*, 1999; Liu *et al.*, 2001). Se cultivaron células de la TM a partir de explantes de TM de donantes de edades comprendidas entre 6 días y 90 años. Se generaron células de astrocitos de cabeza de nervio óptico humano y de células de lámina 45 cribosa (LC) a partir de cabezas de nervio óptico cuidadosamente diseccionadas (donantes de edades comprendidas entre 2 días y 90 años) y caracterizadas según trabajos anteriores (Lambert *et al.*, 2001; Clark *et al.*, 1995a). Las células se cultivaron hasta la confluencia en los medios siguientes: medio F10 de Ham (JRH Biosciences, Lenexa, KS) que contenía suero de feto bovino al 10% (HyClone, Logan, UT) y antibióticos (Gibco BRL-Life Technologies, Grand Island, NY) para las células de la RT; medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, HyClone) que contenía FBS 50 al 10% para las células de LC; y medio de cultivo de astrocitos (AGM, Clonetics, San Diego, CA) que contenía FBS al 5% para los astrocitos de la ONA.

PCR-RT: también se diseccionaron tejidos de TM y de ONA procedentes de ojos de donante (Wordinger *et al.*, 1998; Wang *et al.* 2001). Se extrajo ARN total de las células y tejidos de TM y de ONA utilizando extracción con TRI-zol (Gibco BRL-Life Technologies) y se preparó ADNc mediante procedimientos estándar de transcripción inversa (Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999; Wordinger *et al.* 2000; Wordinger *et al.* 2002). Se diseñaron cebadores de PCR utilizando el programa informático Oligos 4.0 (ver los pares de cebadores en la Tabla 1). Todos los pares de cebadores se diseñaron de manera que la amplificación de secuencias de ADN genómico potencialmente contaminado produjera productos PCR de ARNm que fueran sustancialmente de mayor tamaño del esperado debido a que las 60 secuencias de intrón que se extrajeron durante el procesamiento del ARN se incluirían en el ADN genómico. Los cebadores de PCR de la β -actina, AGGCCAACCGCGAGAAGATGACC (corriente arriba) y GAAGTCCAGGGCGACG TAGCAC (corriente abajo), con una temperatura de hibridación de 55°C rindieron un producto de PCR de 350 pb.

Se llevaron a cabo reacciones de PCR tal como se ha descrito (Wordinger *et al.*, 1998; Wordinger *et al.*, 1999; Wordinger *et al.*, 2000; Lambert *et al.*, 2001; Wordinger *et al.*, 2002) utilizando anticuerpo de taq start de inicio caliente con las condiciones de ciclo siguientes: 2 minutos a 94°C, 2 minutos a 92°C, y 40 ciclos de 30 segundos a la temperatura de hibridación óptima, extensión durante 90 segundos a 72°C y desnaturización durante 45 segundos a 92°C. Se examinaron los productos de PCR amplificados mediante electroforesis horizontal en geles de 1,5% de

ES 2 278 079 T3

agarosa. Con el fin de garantizar la especificidad de los productos de PCR-RT, se llevó a cabo análisis de transferencia southern con sondas diseñadas utilizando Oligo 4.0 que se hibridaban a una región dentro del producto de PCR amplificado. Se secuencian los productos de PCR para verificar la especificidad de las reacciones de PCR. La Tabla 2 lista los miembros de la familia de BMP expresados en TM y ONA humanas.

5

TABLA 1

Pares de cebadores de PCR, temperatura de hibridación y tamaño de amplímero de las BMP

Nombre	Número de acceso	Cebador de PCR de más arriba	Cebador de PCR de más abajo	Tamaño amplificado (pb)
BMP-2A	NM_001200	ACTGCGGTCTCTAAAGG TCGA (SEC ID nº 9)	GCTGACCTGAGTGCGCTG CGAT (SEC ID nº 10)	657
BMP-4	NM_001202	GAATGCTGATGGTCGTTT TATTATG (SEC ID nº 11)	AGACTGAAGCCGGTAAAG AT (SEC ID nº 12)	348
BMP-5	NM_021073	AAGAGGACAAGAAGGACT AAAAATAT (SEC ID nº 13)	GTAGAGATCCAGCATAAA GAGAGGT (SEC ID nº 14)	303
BMP-7	NM_001719	AGCCCGGGTAGCGCGTAG AG (SEC ID nº 15)	GCGCCGGTGGATGAAGC TCGA (SEC ID nº 16)	202
BMPR-1A	NM_004329	TAAAGGTGACAGTACACA GGAACA (SEC ID nº 17)	TCTATGATGGCAAAGCAA TGTCC (SEC ID nº 18)	298
BMPR-1B	NM_001203	TACAAGCCTGCCATAAGTG AAGAACG (SEC ID nº 19)	ATCATCGTAAACAATAT CCGTCTG (SEC ID nº 20)	211
BMPR-II	NM_001204	TCCTCTCATCAGCCATTG TCCTTC (SEC ID nº 21)	AGTTACTACACATTCTTCA TAG (SEC ID nº 22)	457
Cordina (CHRD)	AF209930	CTCTGCTCACTCTGCACCT G (SEC ID nº 23)	CCGGTCACCACATCAAATA GC (SEC ID nº 24)	198
Gremlina (CKTSF1 B1)	NM_013372	ATCAACCGCTTCTGTTACG G (SEC ID nº 25)	ATGCAACGACACTGCTTC AC (SEC ID nº 26)	197
Folistatina (FST)	NM_006350	TGCCACCTGAGAAAAGGCT AC (SEC ID nº 27)	ACAGACAGGCTCATCCGA CT (SEC ID nº 28)	201
Nogina (NOG)	NM_005450	CACTACGACCCAGGCTTC AT (SEC ID nº 29)	CTCCGCAGCTTCTTGCTT AG (SEC ID nº 30)	212
CER-1	NM_005454	ATAGTGAGCCCTTCCCAC CT (SEC ID nº 33)	AATGAACAGACCCGCATT TC (SEC ID nº 34)	294
NMA (BAMBI)	NM_005791	GATGCCCACTCCAGCTAC ATC (SEC ID Nº 35)	GGGCACGGCAATGACC (SEC ID nº 36)	471

TABLA 2

Miembros de la familia de BMP que se expresan en la TM y en la ONA humanas

Miembro de la familia de la bmp	Malla trabecular	Cabeza del nervio óptico
BMP-2	+	+
BMP-4	+	+
BMP-5	+	+
BMP-7	+	+
BMPR-IA	+	+
BMPR-IB	+	+
BMPR-II	+	+
CORDINA	+	+
GREMLINA	+	+
FOLISTATINA	+	+
BAMBI	+	+
NOGINA	-	-
CER-1	-	-

Inmunotransferencia western: se extrajo proteína a partir de un cultivo celular utilizando tampón de lisis, y las proteínas se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante previamente a la transferencia electroforética a membranas de nitrocelulosa (Lambert *et al.*, 2001). Las membranas se bloquearon con 5% de leche (para BMP) o 3% de gelatina (para BMPR) y se incubaron con los anticuerpos primarios siguientes: BMP2, BMP4, 5 BMP5, BMP7 (en su totalidad de Santa Cruz, Santa Cruz, CA) o BMP-RIA, BMP-RIB, BMP-RII (de Jackson Immuno Research, West Grove, PA). Las membranas se lavaron, se incubaron con anticuerpos secundarios (IgG de cabra antiratón-peroxidasa de rábano picante para las BMP, Santa Cruz; anticabra de burro-peroxidasa de rábano picante para los receptores de BMP, Jackson Immuno Research) y se revelaron utilizando el sistema de inmunodetección de quimioluminiscencia WesternBreeze (Invitrogen, Carlsbad, CA).

10 Expresión de ARNm de BMP, de BMPR en células y tejidos de TM humana: los productos de amplificación esperados de los pares de cebadores de BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7 en células y tejidos de TM humana se muestran en la fig. 6. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Todas las líneas celulares y tejidos de TM humana expresaron el mensaje para BMP-2, BMP-4 y BMP-7. 15 Sin embargo, el mensaje para BMP-5 se presentó en cantidades reducidas o indetectables en las muestras de tejido de TM humana (fig. 6, carriles 6 y 7). Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación, indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación por ADN o ARN (fig. 6, carril C).

20 La fig. 7 muestra los productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en células y tejidos de TM humana. Todas las células y tejidos de TM humana expresaron el mensaje para los complejos de receptores de BMP. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Se detectó un producto de amplificación alternativo (de 350 pb) en la reacción de BMP de la BMP-RII. El producto de amplificación alternativo se encontraba presente en todas las células y tejidos 25 de TM humana. Esta banda alternativa se está identificando en la actualidad para determinar si es una forma procesada alternativa del receptor. Las reacciones de control sin ADNc no resultó en productos de amplificación (fig. 7, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

30 Expresión de ARNm de BMP y de receptor de BMP en células y tejidos de ONA humana: se muestran en la fig. 8 los productos de amplificación del tamaño esperado para los pares de cebadores de BMP-2, BMP-4, BMP-5 y 35 BMP-7 en astrocitos de ONA humana y tejidos de ONA. Todos los astrocitos de ONA y tejidos de ONA expresaron el mensaje para la BMP respectiva. Se utilizaron los astrocitos cerebrales humanos como línea celular de control positivo. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Con la excepción de BMP-2, todas las demás BMP fueron expresadas por los astrocitos cerebrales humanos (fig. 8, 40 carril 7). Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 8, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

45 La fig. 9 muestra los productos de amplificación de tamaños esperados para los pares de cebadores de BMP-2, BMP-4, BMP-5 y BMP-7 en cultivo de células de LC humana. Todas las líneas celulares de LC expresaron el mensaje para cada BMP. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de 50 PCR esperados. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 9, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

Los productos de amplificación del tamaño esperado de las parejas de cebadores de BMP-RIA, BMP-RIB y BUT- 45 RII en astrocitos de ONA humana y de tejidos de ONA se muestran en la fig. 10. Todas las líneas celulares de astrocitos de ONA expresaron el mensaje para BMP-RIA y BMP-RIB. Las sondas southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Con la excepción del tejido de ONA (fig. 10, carril 6), se expresó BMP-RII en todas las líneas celulares de astrocitos de ONA. Aparentemente, el mensaje para todas las BMP (Fig. 10, carril 7) es una discrepancia respecto a la expresión de la BMP-RII en tejido de ONA y en líneas celulares de ONA. La expresión reducida de tejido de ONA podría reflejar un nivel reducido de expresión. Las reacciones de control sin ADNc no 50 resultaron en productos de amplificación (fig. 5, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

55 La fig. 11 muestra los productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en cultivo de células de LC humana. Todas las líneas celulares de LC expresaron el mensaje para cada receptor de BMP. Las transferencias southern con sondas específicas verificaron que eran los productos de PCR esperados. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación (fig. 11, carril C), indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

60 Expresión de proteínas BMP y proteínas receptoras de BMP en células y tejidos de TM y ONA humanas: la fig. 12 representa la detección de inmunotransferencia quimioluminiscente de las proteínas BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-7, BMP-RIA, BMP-RIB y BMP-RII en células y tejidos de TM y ONA humanas. Todas las líneas celulares estudiadas expresaron las proteínas BMP respectivas. Las proteínas BMP se detectaron en las líneas celulares que presentan los pesos moleculares siguientes: 54 a 56 kDa para BMP-2, 25 a 27 kDa para BMP-4, 55 a 57 kDa para BMP-5 y 77 kDa para BMP-7. Se detectaron bandas múltiples para BMP-2 y BMP-4, que con toda probabilidad representan formas glucosiladas y parcialmente glucosiladas de estas BMP, tal como se ha observado en otros estudios. Sin embargo, los presentes inventarios no llevaron a cabo estudios de glucosilación, al encontrarse fuera del alcance del presente estudio. 65 Se detectaron las proteínas receptoras de BMP en líneas celulares con los pesos moleculares siguientes: 38 kDa para BMP-RIA, 64 kDa para BMP-RIB, y 57 kDa para BMP-RII. Se detectaron bandas múltiples para BMP-RIB y BMP-

RII en las células de TM, que con toda probabilidad representan formas glucosiladas y parcialmente glucosiladas, tal como se ha observado en otros estudios. Los niveles de expresión de proteínas para los receptores de BMP eran aparentemente más reducidos en las células de TM que en las células de ONA. Por ejemplo, no se detectó BMP-RII en células de TM y la BMP-RIB se encontraba a niveles muy reducidos.

5 Expresión de ARNm de proteínas asociadas a BMP en cultivo de células de TM humana y en células de ONA humana: en la fig. 13 se muestran productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de proteínas asociadas a BMP en líneas celulares de TM humana. Las líneas celulares de TM humana expresaron el mensaje de DRM (gremlina), cordina, folistatina y NMA (BAMBI). Las transferencias southern con sondas específicas 10 verificaron que eran los productos de PCR esperados. No se observaron diferencias aparentes en la expresión del mensaje entre líneas celulares. Todas las células de TM humana examinadas no consiguieron expresar el mensaje para las proteínas asociadas a BMP llamadas nogina y Cer-1. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación, indicando que los reactivos y cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

15 Los productos de amplificación de tamaño esperado para los pares de cebadores de proteínas asociadas a BMP en astrocitos de ONA y en líneas celulares de LC se muestran en la fig. 14. Todos los astrocitos de ONA y las líneas celulares de LC expresaron el mensaje para DRM (gremlina), folistatina y NMA (BAMBI). Las transferencias southern con sondas específicas 20 verificaron que eran los productos de PCR esperados. La mayoría de las células de LC y de los astrocitos de ONA expresaron el mensaje para cordina. Todos los astrocitos de ONA humana y de las células de LC examinadas no consiguieron expresar ARNm para las proteínas asociadas a BMP llamadas nogina y Cer-1. Las reacciones de control sin ADNc no resultaron en productos de amplificación, indicando que los reactivos y los cebadores se encontraban libres de contaminación con ADN o ARN.

25 La fig. 15 muestra un nivel incrementado de expresión de los antagonistas de BMP llamados gremlina (CKTSF1B1) en células glaucomatosas de TM. Se evaluó la expresión génica utilizando series génicas Affymetrix (chip genético Affymetrix U 133A).

30 Todas las composiciones y/o procedimientos dados a conocer y reivindicados en la presente invención pueden llevarse a cabo y ejecutarse sin experimentación indebida a partir de la presente exposición. Aunque las composiciones y procedimientos de la presente invención han sido descritos en términos de las formas de realización preferidas, resultará evidente para los expertos en la materia que pueden introducirse variaciones en las composiciones y/o procedimientos y en las etapas o en la secuencia de etapas del procedimiento descrito en la presente memoria sin apartarse 35 del concepto y alcance de la invención. Más específicamente, resultará evidente que determinados agentes que se encuentran relacionados tanto química como estructuralmente pueden sustituirse con los agentes descritos en la presente invención, consiguiendo resultados similares. Todas las sustituciones y modificaciones evidentes para los expertos en la materia se considera que se encuentran comprendidos dentro del alcance y del concepto de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

40 Referencias

Las referencias siguientes, en el grado en que proporcionan detalles de procedimiento ejemplificativos u otros detalles suplementarios a los proporcionados en la presente memoria.

45 Libros

Birren, et al., GENOME ANALYSIS, Vol. 2, (1998).

50 **Clark AF, Browder S, Steely HT, Wilson K, Cantu-Crouch D, McCartney MD**, “Cell biology of the human lamina cribrosa”, In Drance SM (ed). OPTIC NERVE IN GLAUCOMA. Kugler Publications, New York: pp. 79-105 (1995b).

Cummings, Michael R., HUMAN HEREDITY, Fourth Edition, (1997).

55 **Grierson I, Calthorpe CM**, “Characteristics of meshwork cells and age changes in the outflow system of the eye: their relevance to primary open angle glaucoma.” In Mills KB (ed). GLAUCOMA. PROCEEDINGS OF THE FOURTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF THE NORTHERN EYE INSTITUTE, Manchester, UK, New York, Pergamon: pp. 12-31 (1988).

60 **Hernández M, Gong H**, “Extracellular matrix of the trabecular meshwork and optic nerve head.” in Ritch R., Shields. M.B., Krupin, T. (eds). THE GLAUCOMAS, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 213-249 (1996).

Jorde, et al., MEDICAL GENETICS, Second Edition, (1999).

65 **Lutjen-Drecoll E., Rohen J.W.**, “Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes”, in Ritch R., Shields. M.B., Krupin, T. (eds). THE GLAUCOMAS, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 89-123 (1996).

Strachan, et al., HUMAN MOLECULAR GENETICS. (1996).

- Tripathi RC, Borisuth NS, Li, J, Tripathi BJ**, “Clinical implications of aqueous humor growth factors in glaucoma”, in Ritch R., Shields, M.B., Krupin, T. (eds). THE GLAUCOMAS, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 71-87 (1996).
- 5 **Varma R, Minckler D**, “Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve.” in Ritch R., Shields, M.B., Krupin, T. (eds). THE GLAUCOMAS, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year; pp. 139-175 (1996).
- 10 **Vaughan, D. et al.**, In: GENERAL OPHTHALMOLOGY, Appleton & Lange, Norwalk, Conn., pp. 213-230 (1992).
- 10 **Otras publicaciones**
- 15 **Agarwal et al.**, *IOVS* 38(4):S563 (1997)
- 15 **Agarwal R, Talati M, Lambert W, Clark AF, Wilson SE, Agarwal N, Wordinger RJ**, “FAS- activated apoptosis and other apoptosis mediators in human trabecular meshwork cells”, *Exp. Eye Res.* 68:583-590 (1999).
- 20 **Astrom, A.K., Jin, D., Imamura, T., Roijer, E., Rosenzweig, B., Miyazono, K., ten Dijke, P., Stenman, G., Mamm. Genome** 10(3):299-302 (1999).
- 25 **Attisano L, Tuen Lee-Hoefflich S**, “The Smads”, *Genome Biol.* 2:REVIEWS3010 (2001).
- 25 **Bengtsson, B.**, *Br. J. Ophthalmol.* 73:483-487 (1989).
- 30 **Chang B, Smith RS, Peters M, Savinova DV, Hawes NL, Zabalata A, Nusinowitz S, Martin JE, Davisson ML, Sepko CL, Hogan BML, John SWM**, “Haploinsufficient Bmp4 ocular phenotypes include anterior segment dysgenesis with elevated intraocular pressure”, *BMC Genetics* 2:18 (2001).
- 35 **Chundru RK, Agarwal R, Wordinger RJ, Whitson JT**, “Detection of neurotrophins in human aqueous humor”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:S236 (2000).
- 35 **Clark AF, Kawase K, English-Wright S, Lane D, Steely HT, Yamamoto T, Kitazawa Y, Kwon YH, Fingert JH, Swiderski RE, Mullins RF, Hageman GS, Alward WLM, Sheffield VC, Stone EM**, “Expression of the glaucoma gene myocilin (MYOC) in the human optic nerve head”, *FASEB J.* 15:1251-1253 (2001).
- 40 **Clark AF, Lane D, Wilson K, Miggans ST, McCartney MD**, “Inhibition of dexamethasone-induced cytoskeletal changes in cultured human trabecular meshwork cells by tetrahydrocortisol”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35:805-813 (1996).
- 40 **Clark AF, Miggans ST, Wilson K, Browder S, McCartney MD**, “Cytoskeletal changes in cultured human glaucoma trabecular meshwork cells”, *J. Glaucoma* 4:183-188 (1995c).
- 45 **Clark AF, Steely HT, Dickerson JE, English-Wright S, Stropki K, McCartney MD, Jacobson N, Shepard AR, Clark JI, Matsushima H, Peskind ER, Leverenz JB, Wilkinson CW, Swiderski RE, Fingert JH, Sheffield VC, Stone EM**, “Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42:1769-1780 (2001b).
- 50 **Clark AF, Wilson K, de Kater AW, Allingham RR, McCartney MD**, “Dexamethasone- induced ocular hypertension in perfusion- cultured human eyes”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:478-489 (1995a).
- 55 **Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W**, “Glucocorticoid-induced formation of crosslinked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35:281-294 (1994).
- 55 **Dickerson JE, Steely HT, English-Wright SL, Clark AF**, “The effect of dexamethasone on integrin and laminin expression in cultured human trabecular meshwork cells”, *Exp. Eye Res.* 66:731-738 (1998).
- 60 **Dudley AT, Lyons KM, Robertson EJ**, “A requirement for bone morphogenic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye”, *Genes Dev.* 9:2795-2807 (1995).
- 65 **Furuta Y, Hogan BL**, “BMP4 is essential for lens induction in the mouse embryo”, *Genes Dev.* 12:3764-3775 (1998).
- 65 **Greve, M. et al.**, *Can. J. Ophthalmol.* 28:201-206 (1993).
- 65 **Giguère et al.**, *Cell* 46:645-652 (1986).

- Hernández MR, Andrzejewska WM, Neufeld AH**, “Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma”, *Am. J. Ophthalmol.* 109:180-188 (1990).
- 5 **Hernández MR, Pena JD**, “The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy”, *Arch Ophthalmol.* 115:389-395 (1997).
- Hitchings, R. A.**, *Br. J. Ophthalmol.* 77:326 (1993).
- 10 **Hogan BL**, “Bone morphogenic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development”, *Genes Dev.* 10: 1580-1594 (1996).
- 15 **Hu DN, Ritch R**, “Hepatocyte growth factor is increased in the aqueous humor of glaucomatous eyes”, *J. Glaucoma* 10:152-157 (2001).
- Inatani M, Tanihara H, Katsuta H, Honjo M, Kido N, Honda Y**, “Transforming growth factor beta 2 levels in aqueous humor of glaucomatous eyes”, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239:109-113 (2001).
- 20 **Itoh et al.**, *Eur. J. Biochem.* 267:6954-6967 (2000).
- Jena N, Martin-Seisdedos C, McCue P, Croce CM**, “BMP7 null mutation in mice: developmental defects in skeleton, kidney, and eye”, *Exp. Cell Res.* 230:28-37 (1997).
- 25 **Kawabata et al.**, *Cytokine & Growth Factor Review*, 9:49-61 (1998).
- Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME**, “TUNEL- positive ganglion cells in human primary openangle glaucoma”, *Arch. Ophthalmol.* 115:1031-1035 (1997).
- 30 **Lambert et al.**, *IOVS* 38(4):S162 (1997).
- Lambert W, Agarwal R, Howe W, Clark AF, Wordinger RJ**, “Neurotrophin and neurotrophin receptor expression by cells of the human lamina cribrosa”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 42:2315-2323 (2001).
- 35 **Leske, M. C. et al.**, *Amer. J. Epidemiol.* 113:1843-1846 (1986).
- Liu et al.**, *IOVS* 40(4):S673 (1999).
- 40 **Liu Y, Belayev L, Zhao W, Busto R, Saul I, Alonso O, Ginsberg MD**, “The effect of bone morphogenic protein-7 (BMP-7) on functional recovery, local cerebral glucose utilization and blood flow after transient focal cerebral ischemia in rats”, *Brain Res.* 905:81-90 (2001).
- Liu X, Lambert W, Agarwal R, Talati M, Cross W, Clark AF, Wordinger RJ**, “Human trabecular mesh-work cells express the ciliary neurotrophic factor (CNTF) tripartate receptor complex”, *Exp. Eye Res.* 72:711-717 (2001).
- 45 **Luo G, Gofmann C, Bronckers AL, Sohocki M, Bradley A, Karsenty G**, “BMP-7 is an inducer of nephrogenesis, and is also required for eye development and skeletal patterning”, *Genes Dev.* 9:2808-2820 (1995).
- 50 **McMahon, R., Murphy, M., Clarkson, M., Taal, M., Mackenzie, H.S., Godson, C., Martin, F., Brady, H.R., J. Biol. Chem.** 275(14):9901-9904 (2000).
- Miyazono, J.**, *Cell Science*, 113:1101-1109 (2000).
- 55 **Mohan RR, Kim WJ, Mohan RR, Chen L, Wilson SE**, “Bone morphogenic proteins 2 and 4 and their receptors in the adults human cornea”, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39:2626-2636 (1998).
- Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA**, “Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma”, *Arch. Ophthalmol.* 108:1020-1024 (1990).
- 60 **Murphy, M., Godson, C., Cannon, S., Kato, S., Mackenzie, H.S., Martin, F., Brady, H.R., J. Biol. Chem.** 274 (9): 5830-5834 (1999).
- Nickel J, Dreyer MK, Kirsch T, Sebold W**, “The crystal structure of BMP- 2: BMPR- 1A complex and the generation of BMP-2 antagonists”, *J. Bone & Joint Surgery* 83-A(suppl 1):S1-S7 (2001).
- 65 **Nohno, T., Ishikawa, T., Saito, T., Hosokawa, K., Noji, S., Wolsing, D.H., Rosenbaum, J.S., J. Biol. Chem.** 270 (38): 22522-22526 (1995).

- Nonner D, Barrett EF, Kaplan P, Barrett JN**, "Bone morphogenic proteins (BMP6 and BMP7) enhance the protective effect of neurotrophins on cultured septal cholinergic neurons during hypoglycemia", *J. Neurochem.* 77:691-699 (2001).
- 5 **Obata H, Kaji Y, Yamada H, Kato M, Tsuru T, Yamashita H**, "Expression of transforming growth factor- beta superfamily receptors in rat eyes", *Acta Ophthalmol. Scand.* 77:151-156 (1999).
- 10 **Pang I-H, McCartney MD, Steely HT, Clark AF**, "Human ocular perfusion organ culture: a versatile *ex vivo* model for glaucoma research", *J. Glaucoma* 9:468-479 (2000).
- 15 **Pena JD, Taylor AW, Ricard CS, Vidal I, Hernández MR**, "Transforming growth factor beta isoforms in human optic nerve heads", *Br. J. Ophthalmol.* 83:209-218 (1999).
- 20 **Picht G, Welge-Luessen U, Grehn F, Lutjen-Drecoll E**, "Transforming growth factor beta 2 levels in the aqueous humor in different types of glaucoma and the relation to filtering bleb development", *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239:199-207 (2001).
- 25 **Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, Pease ME, Kerrigan-Baumrind LA, Kerrigan DF, Mitchell RS**, "Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:3460-3466 (2000).
- 30 **Quigley HA**, "Neuronal death in glaucoma", *Prog. Retin. Eye Res.* 18:39-57 (1999).
- 35 **Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ**, "Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:774-786 (1995).
- 40 **Reddi AH**, "Bone morphonegetic proteins: an unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens", *Cytokine Growth Factor Rev.* 8:11-20 (1997).
- 45 **Reddi AH**, "Bone morphogenic proteins and skeletal development: the kidney- bone connection", *Pediatr. Nephrol.* 14:598-601 (2000).
- 50 **Rohen JW**, "Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations." *Ophthalmology* 90:758-765 (1983).
- 55 **Steely HT, Browder SL, Julian MB, Miggans ST, Wilson KL, Clark AF**, "The effects of dexamethasone on fibronectin expression in cultured human trabecular meshwork cells", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33: 2242-2250 (1992).
- 60 **Steely HT, English-Wright SL, Clark AF**, "Similarity of protein expression in trabecular meshwork and lamina cribrosa: implications for glaucoma", *Exp. Eye Res.* 70:17-30 (2000).
- 65 **Strong, N. P., Ophthal. Physiol. Opt.** 12:3-7 (1992).
- 70 **ten Dijke, P.P., Ichijo, H., Franzen, P., Schulz, P., Saras, J., Toyoshima, H., Heldin, C.H., Miyazono, K., Oncogene** 8(10):2879-2887 (1993).
- 75 **Tripathi RC, Borisuth NS, Kolli SP, Tripathi BJ**, "Trabecular cells express receptors that bind TGF- beta 1 and TGFbeta 2: a qualitative and quantitative characterization", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:260-263 (1993b).
- 80 **Tripathi RC, Borisuth NS, Tripathi BJ**, "Detection, quantification, and significance of basic fibroblast growth factor in the aqueous humor of man, cat, dog and pig", *Exp. Eye Res.* 54:447-454 (1992).
- 85 **Tripathi RC, Borisuth NS, Tripathi BJ, Fang VS**, "Analysis of human aqueous humor for epidermal growth factor", *Exp. Eye Res.* 53:407-409 (1991).
- 90 **Tripathi RC, Chan WF, Li J, Tripathi BJ**, "Trabecular cells express the TFG- beta 2 gene and secrete the cytokine", *Exp. Eye Res.* 58:523-528 (1994a).
- 95 **Tripathi RC, Li J, Borisuth NS, Tripathi BJ**, "Trabecular cells of the eye express messenger RNA for transforming growth factor- beta 1 and secrete this cytokine", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 34:2562-2569 (1993a).
- 100 **Tripathi RC, Li J, Chan WF, Tripathi BJ**, "Aqueous humor in glaucomatous eyes contains an increased level of TFG- beta 2", *Exp. Eye Res.* 59:723-727 (1994c).
- 105 **Tripathi RC, Li J, Tripathi BJ**, "Immunolocalization of bFGF in the trabecular meshwork and detection of its mRNA in trabecular cells", *Exp. Eye Res.* 58:503-507 (1994b).

ES 2 278 079 T3

- Trousse F, Esteve P, Bovolenta P, "BMP4 mediates apoptotic cell death in the developing chick eye", *J. Neurosci.* 21:1292-1301 (2001).
- 5 **Tuck**, M. W. *et al.*, *Ophthal. Physiol. Opt.* 13:227-232 (1993).
- Von Bubnoff A, Cho KW, "Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network?" *Dev. Biol.* 239:1-14 (2001).
- 10 **Wang** W-H, **McNatt** LG, **Shepard** AR, **Jacobson** N, **Nishimura** DY, **Stone** EM, **Sheffield** VC, **Clark** AF, "Optimal procedure for extracting RNA from human ocular tissues and expression profiling of the congenital glaucoma gene FOXC1 using quantitative RT-PCR", *Molecular Vision* 7:89-94 (2001).
- 15 **Wilson** K, **McCartney** MD, **Miggans** ST, **Clark** AF, "Dexamethasone induced ultrastructural changes in cultured human trabecular meshwork cells", *Current Eye Research* 12:783-793 (1993).
- Wordinger *et al.*, *IOVS* 40(4):S504 (1999a).
- 20 **Wordinger** RJ, **Agarwal** R, **Talati** M, **Fuller** J, **Lambert** W, **Calrk** AF, "Expression of bone morphogenic proteins (BMP), BMP receptors, and BMP associated proteins in human trabecular meshwork and optic nerve head cells and tissues", *Molec. Vision* 8:241-256 (2002).
- 25 **Wordinger** RJ, **Clark** AF, **Agarwal** R, **Lambert** W, **McNatt** L, **Wilson** SE, **Qu** E, **Fung** BK-K, "Cultured human trabecular meshwork cells express functional growth factor receptors", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39: 1575-1589 (1998).
- 30 **Wordinger** RJ, **Clark** AF, **Agarwal** R, **Lambert** W, **Wilson** SE, "Expression of alternatively spliced growth factor receptor isoforms in the human trabecular meshwork", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:242-247 (1999b).
- 35 **Wordinger** RJ, **Lambert** W, **Agarwal** R, **Talati** M, **Clark** AF, "Human trabecular meshwork cells secrete neurotrophins and express neurotrophin receptors (Trk)", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:3833-3841 (2000).
- Yamashita H, Ten Dijke P, Heldin CH, Miyazono K, "Bone morphogenic protein receptors", *Bone* 19:569-574 (1996).
- 40 **You** L, **Kruse** FE, **Pohl** J, **Volcker** HE, "Bone morphogenic proteins and growth and differentiation factors in the human cornea", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:296-311(1999).
- Zhang D, Mehler MF, Song Q, Kessler JA, "Development of bone morphogenic protein receptors in the nervous system and possible roles in regulating trkB expression", *J. Neurosci.* 18:3314-3326 (1998).

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para el diagnóstico del glaucoma en una muestra obtenida de una célula o de un líquido corporal mediante la detección de la expresión alterada de un gen miembro de la familia morfogénica ósea, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

- a) extraer ADN de una muestra de tejido o de líquido obtenida de un paciente del que se sospecha que presenta un glaucoma;
- 10 b) obtener una pluralidad de cebadores de PCR, en el que dichos cebadores comprenden cada uno una secuencia constituida por de 18 a 1.547 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53;
- 15 c) amplificar regiones del ADN extraído utilizando dichos cebadores para obtener un producto de PCR;
- d) resolver el producto de PCR; y
- 20 e) identificar las diferencias entre la secuencia del ADN extraído amplificado y la secuencia del cebador; en el que una diferencia entre la secuencia amplificada y el cebador es diagnóstica de glaucoma.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha muestra de tejido de o líquido es sangre o células bucales.

30 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cebadores comprenden secuencias constituidas por de entre 20 a 100 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 1, SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 7, SEC ID nº 37, SEC ID nº 39, SEC ID nº 41, SEC ID nº 43, SEC ID nº 45, SEC ID nº 47 o SEC ID nº 53.

35 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cebadores comprenden secuencias constituidas por de 20 a 50 nucleótidos contiguos de SEC ID nº 3.

40 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el producto de PCR se resuelve mediante SSCP, DGGE, ASO o RFLP.

45

50

55

60

65

ES 2 278 079 T3

FIG. 1a / 15

ggggacttct tgaacttgca gggagaataa ctGCGCACC CCACCTTGCG CCGGTGCCTT
 TGCCCCAGCG GAGCCTGCTT CGCCATCTCC GAGCCCCACC GCCCCTCCAC TCCTCGGCCT
 TGCCCGACAC TGAGACGCTG TTCCCAGCGT GAAAAGAGAG ACTGCGCGC CGGCACCCGG
 GAGAAGGAGG AGGCAAAGAA AAGGAACGGA CATTGGTCC TTGCGCCAGG TCCTTTGACC
 AGAGTTTTTC CATGTGGACG CTCTTCAAT GGACGTGTCC CCGCGTGCTT CTTAGACGGA

CTGCGGTCTC		CTAAAGGTCG		THR	MET	VAL	ALA	GLY	THR	ARG	
		ACC	ATG	GTC	GCC	GGG	ACC	GCG	ACC	CGC	7
CYS	LEU	LEU	ALA	LEU	LEU	LEU	PRO	GLN	VAL	LEU	18
TGT	CTT	CTA	GCG	TTG	CTG	CTT	CCC	CAG	GTC	CTC	
LEU	GLY	GLY	ALA	ALA	GLY	LEU	VAL	PRO	GLU	LEU	29
CTG	GGC	GGC	GCG	GCT	GGC	CTC	GTT	CCG	GAG	CTG	
GLY	ARG	ARG	LYS	PHE	ALA	ALA	ALA	SER	SER	GLY	40
GGC	CGC	AGG	AAG	TTC	GCG	GCG	GCG	TCG	TCG	GGC	
ARG	PRO	SER	SER	GLN	PRO	SER	ASP	GLU	VAL	LEU	51
CGC	CCC	TCA	TCC	CAG	CCC	TCT	GAC	GAG	GTC	CTG	
SER	GLU	PHE	GLU	LEU	ARG	LEU	SER	MET	PHE		62
AGC	GAG	TTC	GAG	TTG	CGG	CTG	AGC	ATG	TTC		
GLY	LEU	LYS	GLN	ARG	PRO	THR	PRO	SER	ARG	ASP	73
GGC	CTG	AAA	CAG	AGA	CCC	ACC	CCC	AGC	AGG	GAC	
ALA	VAL	VAL	PRO	PRO	TYR	MET	LEU	ASP	LEU	TYR	84
GCC	GTG	GTG	CCC	CCC	TAC	ATG	CTA	GAC	CTG	TAT	
ARG	ARG	HIS	SER	GLY	GLN	PRO	GLY	SER	PRO	ALA	95
CGC	AGG	CAC	TCA	GGT	CAG	CCG	GGC	TCA	CCC	GCC	
PRO	ASP	HIS	ARG	LEU	GLU	ARG	ALA	ALA	SER	ARG	106
CCA	GAC	CAC	CGG	TTG	GAG	AGG	GCA	GCC	AGC	CGA	
LA	ASN	THR	VAL	ARG	SER	PHE	HIS	HIS	GLU	GLU	117
GCC	AAC	ACT	GTG	CGC	AGC	TTC	CAC	CAT	GAA	GAA	

FIG. 1b / 15

SER TCT	LEU TTG	GLU GAA	GLU GAA	LEU CTA	PRO CCA	GLU GAA	THR ACG	SER AGT	GLY GGG	LYS AAA	128
THR ACA	THR ACC	ARG CGG	ARG AGA	PHE TTC	PHE TTC	PHE TTT	ASN AAT	LEU TTA	SER AGT	SER TCT	139
ILE ATC	PRO CCC	THR ACG	GLU GAG	GLU GAG	PHE TTT	ILE ATC	THR ACC	SER TCA	ALA GCA	GLU GAG	150
LEU CTT	GLN CAG	VAL GTT	PHE TTC	ARG CGA	GLU GAA	GLN CAG	MET ATG	GLN CAA	ASP GAT	ALA GCT	161
LEU TTA	GLY GGA	ASN AAC	ASN AAT	SER AGC	SER AGT	PHE TTC	HIS CAT	HIS CAC	ARG CGA	ILE ATT	172
ASN AAT	ILE ATT	TYR TAT	GLU GAA	ILE ATC	ILE ATA	LYS AAA	PRO CCT	ALA GCA	THR ACA	ALA GCC	183
ASN AAC	SER TCG	LYS AAA	PHE TTC	PRO CCC	VAL GTG	THR ACC	ARG AGA	LEU CTT	LEU TTG	ASP GAC	194
THR ACC	ARG AGG	LEU TTG	VAL GTG	ASN AAT	GLN CAG	ASN AAT	ALA GCA	SER AGC	ARG AGG	TRP TGG	205
GLU GAA	SER AGT	PHE TTT	ASP GAT	VAL GTC	THR ACC	PRO CCC	ALA GCT	VAL GTG	MET ATG	ARG CGG	216
TRP TGG	THR ACT	ALA GCA	GLN CAG	GLY GGA	HIS CAC	ALA GCC	ASN AAC	HIS CAT	GLY GGA	PHE TTC	227
VAL GTG	VAL GTG	GLU GAA	VAL GTG	ALA GCC	HIS CAC	LEU TTG	GLU GAG	GLU GAG	LYS AAA	GLN CAA	238
GLY GGT	VAL GTC	SER TCC	LYS AAG	ARG AGA	HIS CAT	VAL GTT	ARG AGG	ILE ATA	SER AGC	ARG AGG	249
SER TCT	LEU TTG	HIS CAC	GLN CAA	ASP GAT	GLU GAA	HIS CAC	SER AGC	TRP TGG	SER TCA	GLN CAG	260
ILE ATA	ARG AGG	PRO CCA	LEU TTG	LEU CTA	VAL GTA	THR ACT	PHE TTT	GLY GGC	HIS CAT	ASP GAT	271
GLY GGA	LYS AAA	GLY GGG	HIS CAT	PRO CCT	LEU CTC	HIS CAC	LYS AAA	ARG AGA	GLU GAA	LYS AAA	282

FIG. 1c / 15

1167	ARG CGT	GLN CAA	ALA GCC	LYS AAA	HIS CAC	LYS AAA	GLN CAG	ARG CGG	LYS AAA	ARG CGC	LEU CTT	293
1200	LYS AAG	SER TCC	SER AGC	CYS TGT	LYS AAG	ARG AGA	HIS CAC	PRO CCT	LEU TTG	TYR TAC	VAL GTG	304
1233	ASP GAC	PHE TTC	SER AGT	ASP GAC	VAL GTG	GLY GGG	TRP TGG	ASN AAT	ASP GAC	TRP TGG	ILE ATT	315
1266	VAL GTG	ALA GCT	PRO CCC	PRO CCG	GLY GGG	TYR TAT	HIS CAC	ALA GCC	PHE TTT	TYR TAC	CYS TGC	326
1299	HIS CAC	GLY GGA	GLU GAA	CYS TGC	PRO CCT	PHE TTT	PRO CCT	LEU CTG	ALA GCT	ASP GAT	HIS CAT	337
1332	LEU CTG	ASN AAC	SER TCC	THR ACT	ASN AAT	HIS CAT	ALA GCC	ILE ATT	VAL GTT	GLN CAG	THR ACG	348
1365	LEU TTG	VAL GTC	ASN AAC	SER TCT	VAL GTT	ASN AAC	SER TCT	LYS AAG	ILE ATT	PRO CCT	LYS AAG	359
1398	ALA GCA	CYS TGC	CYS TGT	VAL GTC	PRO CCG	THR ACA	GLU GAA	LEU CTC	SER AGT	ALA GCT	ILE ATC	370
1431	SER TCG	MET ATG	LEU CTG	TYR TAC	LEU CTT	ASP GAC	GLU GAG	ASN AAT	GLU GAA	LYS AAG	VAL GTT	381
1464	VAL GTA	LEU TTA	LYS AAG	ASN AAC	TYR TAT	GLN CAG	ASP GAC	MET ATG	VAL GTT	VAL GTG	GLU GAG	392
1497	GLY GGT	CYS TGT	GLY GGG	CYS TGT	ARG CGC							397
1512	TAG	TACAGCAAAATTAAATACATAATATATATA										

ES 2 278 079 T3

FIG. 2a / 15

GAAACCGAGG GAGGGAAAGA GGAGGAAGGA AGATGCGAGA AGCCAGAGGA GGAGGGAGGG

AGGGAAAGGAG CGCGGAGCCC GGCCCCGAAG CTAGGTGAGT GTGGCATCCG AGCTGAGGGAG

CGCGAGCCTG AGACGCCGCT GCTGCTCCGG CTGAGTATCT AGCTTGTCTC CCCGATGGGA

TTCCCGTCCA AGCTATCTCG AGCCTGCAGC GCCACAGTCC CCGGCCCTCG CCCAGGTTCA

CTGCAACCCT TCAGAGGTCC CCAGGAGCTG CTGCTGGCGA GCCCGCTACT GCAGGGACCT

ATGGAGCCAT TCCGTAGTGC CATCCCGAGC AACGCACTGC TGCAGCTTCC CTGAGCCTTT

CCAGCAAGTT TGTTCAAGAT TGGCTGTCAA GAATCATGGA CTGTTATTAT ATGCCTTGTT

TTCTGTCAAG	ACACC	Met ATG	Ile ATT	Pro CCT	Gly GGT	Asn AAC	Arg CGA	Met ATG	Leu CTG	8
Met ATG	Val GTC	Val GTT	Leu TTA	Leu TTA	Cys TGC	Gln CAA	Val GTC	Leu CTG	Leu CTA	Gly GGA
Gly GGC	Ala GCG	Ser AGC	His CAT	Ala GCT	Ser AGT	Leu TTG	Ile ATA	Pro CCT	Glu GAG	Thr ACG
Gly GGG	Lys AAG	Lys AAA	Lys AAA	Val GTC	Ala GCC	Glu GAG	Ile ATT	Gln CAG	Gly GGC	His CAC
Ala GCG	Gly GGA	Gly GGA	Arg CGC	Arg CGC	Ser TCA	Gly GGG	Gln CAG	Ser AGC	Glu GAG	52
Leu CTC	Leu CTG	Arg CGG	Asp GAC	Phe TTC	Glu GAG	Ala GCG	Thr ACA	Leu CTT	Leu CTG	Gln CAG
Met ATG	Phe TTT	Gly GGG	Leu CTG	Arg CGC	Arg CGC	Arg CGC	Pro CCG	Gln CAG	Pro CCT	Ser AGC
Lys AAG	Ser AGT	Ala GCC	Val GTC	Ile ATT	Pro CCG	Asp GAC	Tyr TAC	Met ATG	Arg CGG	Asp GAT
Leu CTT	Tyr TAC	Arg CGG	Leu CTT	Gln CAG	Ser TCT	Gly GGG	Glu GAG	Glu GAG	Glu GAG	Glu GAA
Glu GAG	Gln CAG	Ile ATC	His CAC	Ser AGC	Thr ACT	Gly GGT	Leu CTT	Glu GAG	Tyr TAT	Pro CCT
										107

ES 2 278 079 T3

FIG. 2b / 15

757	Glu GAG	Arg CGC	Pro CCG	Ala GCC	Ser AGC	Arg CGG	Ala GCC	Asn AAC	Thr ACC	Val GTG	Arg AGG	118
790	Ser AGC	Phe TTC	His CAC	His CAC	Glu GAA	Glu GAA	His CAT	Leu CTG	Glu GAG	Asn AAC	Ile ATC	129
823	Pro CCA	Gly GGG	Thr ACC	Ser AGT	Glu GAA	Asn AAC	Ser TCT	Ala GCT	Phe TTT	Arg CGT	Phe TTC	140
856	Leu CTC	Phe TTT	Asn AAC	Leu CTC	Ser AGC	Ser AGC	Ile ATC	Pro CCT	Glu GAG	Asn AAC	Glu GAG	151
889	Ala GCG	Ile ATC	Ser TCC	Ser TCT	Ala GCA	Glu GAG	Leu CTT	Arg CGG	Leu CTC	Phe TTC	Arg CGG	162
922	Glu GAG	Gln CAG	Val GTG	Asp GAC	Gln CAG	Gly GGC	Pro CCT	Asp GAT	Trp TGG	Glu GAA	Arg AGG	173
955	Gly GGC	Phe TTC	His CAC	Arg CGT	Ile ATA	Asn AAC	Ile ATT	Tyr TAT	Glu GAG	Val GTT	Met ATG	184
988	Lys AAG	Pro CCC	Pro CCA	Ala GCA	Glu GAA	Val GTG	Val GTG	Pro CCT	Gly GGG	His CAC	Leu CTC	195
1021	Ile ATC	Thr ACA	Arg CGA	Leu CTA	Leu CTG	Asp GAC	Thr ACG	Arg AGA	Leu CTG	Val GTC	His CAC	206
1054	His CAC	Asn AAT	Val GTG	Thr ACA	Arg CGG	Trp TGG	Glu GAA	Thr ACT	Phe TTT	Asp GAT	Val GTG	217
1087	Ser AGC	Pro CCT	Ala GCG	Val GTC	Leu CTT	Arg CGC	Trp TGG	Thr ACC	Arg CGG	Glu GAG	Lys AAG	228
1120	Gln CAG	Pro CCA	Asn AAC	Tyr TAT	Gly GGG	Leu CTA	Ala GCC	Ile ATT	Glu GAG	Val GTG	Thr ACT	239
1153	His CAC	Leu CTC	His CAT	Gln CAG	Thr ACT	Arg CGG	Thr ACC	His CAC	Gln CAG	Gly GGC	Gln CAG	250
1186	His CAT	Val GTC	Arg AGG	Ile ATT	Ser AGC	Arg CGA	Ser TCG	Leu TTA	Pro CCT	Gln CAA	Gly GGG	261
1219	Ser AGT	Gly GGG	Asn AAT	Trp TGG	Ala GCC	Gln CAG	Leu CTC	Arg CGG	Pro CCC	Leu CTC	Leu CTG	272

ES 2 278 079 T3

FIG. 2c / 15

1252	Val GTC	Thr ACC	Phe TTT	Gly GGC	His CAT	Asp GAT	Gly GGC	Arg CGG	Gly GGC	His CAT	Ala GCC	283			
1285	Leu TTG	Thr ACC	Arg CGA	Arg CGC	Arg CGG	Arg AGG	Ala GCC	Lys AAG	Arg CGT	Ser AGC	Pro CCT	294			
1318	Lys AAG	His CAT	His CAC	Ser TCA	Gln CAG	Arg CGG	Ala GCC	Arg AGG	Lys AAG	Lys AAG	Asn AAT	305			
1351	Lys AAG	Asn AAC	Cys TGC	Arg CGG	Arg CGC	His CAC	Ser TCG	Leu CTC	Tyr TAT	Val GTG	Asp GAC	316			
1384	Phe TTC	Ser AGC	Asp GAT	Val GTG	Gly GGC	Trp TGG	Asn AAT	Asp GAC	Trp TGG	Ile ATT	Val GTG	327			
1417	Ala GCC	Pro CCA	Pro CCA	Gly GGC	Tyr TAC	Gln CAG	Ala GCC	Phe TTC	Tyr TAC	Cys TGC	His CAT	338			
1450	Gly GGG	Asp GAC	Cys TGC	Pro CCC	Phe TTT	Pro CCA	Leu CTG	Ala GCT	Asp GAC	His CAC	Leu CTC	349			
1483	Asn AAC	Ser TCA	Thr ACC	Asn AAC	His CAT	Ala GCC	Ile ATT	Val GTG	Gln CAG	Thr ACC	Leu CTG	360			
1516	Val GTC	Asn AAT	Ser TCT	Val GTC	Asn AAT	Ser TCC	Ser AGT	Ile ATC	Pro CCC	Lys AAA	Ala GCC	371			
1549	Cys TGT	Cys TGT	Val GTG	Pro CCC	Thr ACT	Glu GAA	Leu CTG	Ser AGT	Ala GCC	Ile ATC	Ser TCC	382			
1582	Met ATG	Leu CTG	Tyr TAC	Leu CTG	Asp GAT	Glu GAG	Tyr TAT	Asp GAT	Lys AAG	Val GTG	Val GTA	393			
1615	Leu CTG	Lys AAA	Asn AAT	Tyr TAT	Gln CAG	Glu GAG	Met ATG	Val GTA	Val GTA	Ala GAG	Gly GGA	404			
1648	Cys TGT	Gly GGG	Cys TGC	Arg CGC	TGA	GATCAGGCAGTCCTTGAGGATAGACAGATATAC									408
1696	ACACCAACACACACACACACACATACACACACACACACGTTCCCATCCACTCACCCACACACTA														
1759	CACAGACTGCTTCCTTATAGCTGGACTTTATTTAAAAAAAAAAAAAAATGGAAAAAAAT														

FIG. 2d / 15

1822 CCCTAACATTCACCTTGACCTTATTTATGACTTACGTGCAAATGTTTGACCATATTGATC

1885 ATATATTTGACAAAATATTTATACTACGTATTAAAAAGAAAAAAATAAAATGAGTCATT

FIG. 3a / 15

1 CTGGTATATT TGTGCCTGCT GGAGGTGGAA TTAACAGTAA GAAGGAGAAA GGGATTGAAT
61 GGACTTACAG GAAGGATTTC AAGTAAATTC AGGGAAACAC ATTTACTTGA ATAGTACAAC
121 CTAGAGTATT ATTTTACACT AAGACGACAC AAAAGATGTT AAAGTTATCA CCAAGCTGCC
181 GGACAGATAT ATATTCCAAC ACCAAGGTGC AGATCAGCAT AGATCTGTGA TTCAGAAATC
241 AGGATTGTT TTGGAAAGAG CTCAGGGTT GAGAAGAACT CAAAAGCAAG TGAAGATTAC
301 TTTGGGAACt ACAGTTTATC AGAAGATCAA CTTTGCTAA TTCAAAATACC AAAGGCCTGA
361 TTATCATAAA TTCATATAGG AATGCATAGG TCATCTGATC AAATAATATT AGCCGTCTTC
421 TGCTACATCA ATGCAGCAAA AACTCTAAC AACTGTGGAT AATTGGAAAT CTGAGTTCA
481 GCTTTCTTAG AAATAACTAC TCTTGACATA TTCCAAAATA TTTAAAATAG GACAGGAAAA
541 TCGGTGAGGA TGTTGTGCTC AGAAATGTCA CTGTCATGAA AAATAGGTAA ATTTGTTTT
601 TCAGCTACTG GGAAACTGTA CCTCCTAGAA CCTTAGGTTT TT TTTTTTTT AAGAGGGACAA

661	GAAGGACTAA AAATATCAAC TTTGCTTT GGACAAAA								Met ATG	His CAT	Leu CTG	Thr ACT	4
711	Val GTA	Phe TTT	Leu TTA	Leu CTT	Lys AAG	Gly GGT	Ile ATT	Val GTG	Gly GGT	Phe TTC	Leu CTC		15
744	Trp TGG	Ser AGC	Cys TGC	Trp TGG	Val GTT	Leu CTA	Val GTG	Gly GGT	Tyr TAT	Ala GCA	Lys AAA		26
777	Gly GGA	Gly GGT	Leu TTG	Gly GGA	Asp GAC	Asn AAT	His CAT	Val GTT	His CAC	Ser TCC	Ser AGT		37
810	Phe TTT	Ile ATT	Tyr TAT	Arg AGA	Arg AGA	Leu CTA	Arg CGG	Asn AAC	His CAC	Glu GAA	Arg AGA		48
843	Arg CGG	Glu GAA	Ile ATA	Gln CAA	Arg AGG	Glu GAA	Ile ATT	Leu CTC	Ser TCT	Ile ATC	Leu TTG		59
876	Gly GGT	Leu TTG	Pro CCT	His CAC	Arg AGA	Pro CCC	Arg AGA	Pro CCA	Phe TTT	Ser TCA	Pro CCT		70
909	Gly GGA	Lys AAA	Gln CAA	Ala GCG	Ser TCC	Ser TCT	Ala GCA	Pro CCT	Leu CTC	Phe TTT	Met ATG		81
942	Leu CTG	Asp GAT	Leu CTC	Tyr TAC	Asn AAT	Ala GCC	Met ATG	Thr ACC	Asn AAT	Glu GAA	Glu GAA		92

ES 2 278 079 T3

FIG. 3b / 15

975	Asn AAT	Pro CCT	Glu GAA	Glu GAG	Ser TCG	Glu GAG	Tyr TAC	Ser TCA	Val GTA	Arg AGG	Ala GCA	103
1008	Ser TCC	Leu TTG	Ala GCA	Glu GAA	Glu GAG	Thr ACC	Arg AGA	Gly GGG	Ala GCA	Arg AGA	Lys AAG	114
1041	Gly GGA	Tyr TAC	Pro CCA	Ala GCC	Ser TCT	Pro CCC	Asn AAT	Gly GGG	Tyr TAT	Pro CCT	Arg CGT	125
1074	Arg CGC	Ile ATA	Gln CAG	Leu TTA	Ser TCT	Arg CGG	Thr ACG	Thr ACT	Pro CCT	Leu CTG	Thr ACC	136
1107	Thr ACC	Gln CAG	Ser AGT	Pro CCT	Pro CCT	Leu CTA	Ala GCC	Ser AGC	Leu CTC	His CAT	Asp GAT	147
1140	Thr ACC	Asn AAC	Phe TTT	Leu CTG	Asn AAT	Asp GAT	Ala GCT	Asp GAC	Met ATG	Val GTC	Met ATG	158
1173	Ser AGC	Phe TTT	Val GTC	Asn AAC	Leu TTA	Val GTT	Glu GAA	Arg AGA	Asp GAC	Lys AAG	Asp GAT	169
1206	Phe TTT	Ser TCT	His CAC	Gln CAG	Arg CGA	Arg AGG	His CAT	Tyr TAC	Lys AAA	Glu GAA	Phe TTT	180
1239	Arg CGA	Phe TTT	Asp GAT	Leu CTT	Thr ACC	Gln CAA	Ile ATT	Pro CCT	His CAT	Gly GGA	Glu GAG	191
1272	Ala GCA	Val GTG	Thr ACA	Ala GCA	Ala GCT	Glu GAA	Phe TTC	Arg CGG	Ile ATA	Tyr TAC	Lys AAG	202
1305	Asp GAC	Arg CGG	Ser AGC	Asn AAC	Asn AAC	Arg CGA	Phe TTT	Glu GAA	Asn AAT	Glu GAA	Thr ACA	213
1338	Ile ATT	Lys AAG	Ile ATT	Ser AGC	Ile ATA	Tyr TAT	Gln CAA	Ile ATC	Ile ATC	Lys AAG	Glu GAA	224
1371	Tyr TAC	Thr ACA	Asn AAT	Arg AGG	Asp GAT	Ala GCA	Asp GAT	Leu CTG	Phe TTC	Leu TTG	Leu TTA	235
1404	Asp GAC	Thr ACA	Arg AGA	Lys AAG	Ala GCC	Gln CAA	Ala GCT	Leu TTA	Asp GAT	Val GTG	Gly GGT	246
1437	Trp TGG	Leu CTT	Val GTC	Phe TTT	Asp GAT	Ile ATC	Thr ACT	Val GTG	Thr ACC	Ser AGC	Asn AAT	257

ES 2 278 079 T3

FIG. 3c / 15

1470	His CAT	Trp TGG	Val GTG	Ile ATT	Asn AAT	Pro CCC	Gln CAG	Asn AAT	Asn AAT	Leu TTG	Gly GGC	268
1503	Leu TTA	Gln CAG	Leu CTC	Cys TGT	Ala GCA	Glu GAA	Thr ACA	Gly GGG	Asp GAT	Gly GGA	Arg CGC	279
1536	Ser AGT	Ile ATC	Asn AAC	Val GTA	Lys AAA	Ser TCT	Ala GCT	Gly GGT	Leu CTT	Val GTG	Gly GGA	290
1569	Arg AGA	Gln CAG	Gly GGA	Pro CCT	Gln CAG	Ser TCA	Lys AAA	Gln CAA	Pro CCA	Phe TTC	Met ATG	301
1602	Val GTG	Ala GCC	Phe TTC	Phe TTC	Lys AAG	Ala GCG	Ser AGT	Glu GAG	Val GTA	Leu CTT	Leu CTT	312
1635	Arg CGA	Ser TCC	Val GTG	Arg AGA	Ala GCA	Ala GCC	Asn AAC	Lys AAA	Arg CGA	Lys AAA	Asn AAT	323
1668	Gln CAA	Asn AAC	Arg CGC	Asn AAT	Lys AAA	Ser TCC	Ser AGC	Ser TCT	His CAT	Gln CAG	Asp GAC	334
1701	Ser TCC	Ser TCC	Arg AGA	Met ATG	Ser TCC	Ser AGT	Val GTT	Gly GGA	Asp GAT	Tyr TAT	Asn AAC	345
1734	Thr ACA	Ser AGT	Glu GAG	Gln CAA	Lys AAA	Gln CAA	Ala GCC	Cys TGT	Lys AAG	Lys AAG	His CAC	356
1767	Glu GAA	Leu CTC	Tyr TAT	Val GTG	Ser AGC	Phe TTC	Arg CGG	Asp GAT	Leu CTG	Gly GGA	Trp TGG	367
1800	Gln CAG	Asp GAC	Trp TGG	Ile ATT	Ile ATA	Ala GCA	Pro CCA	Glu GAA	Gly GGA	Tyr TAC	Ala GCT	378
1833	Ala GCA	Phe TTT	Tyr TAT	Cys TGT	Asp GAT	Gly GGA	Glu GAA	Cys TGT	Ser TCT	Phe TTT	Pro CCA	389
1866	Leu CTT	Asn AAC	Ala GCC	His CAT	Met ATG	Asn AAT	Ala GCC	Thr ACC	Asn AAC	His CAC	Ala GCT	400
1899	Ile ATA	Val GTT	Gln CAG	Thr ACT	Leu CTG	Val GTT	His CAT	Leu CTG	Met ATG	Phe TTT	Pro CCT	411
1932	Asp GAC	His CAC	Val GTA	Pro CCA	Lys AAG	Pro CCT	Cys TGT	Cys TGT	Ala GCT	Pro CCA	Thr ACC	422

ES 2 278 079 T3

FIG. 3d / 15

1965	Lys AAA	Leu TTA	Asn AAT	Ala GCC	Ile ATC	Ser TCT	Val GTT	Leu CTG	Tyr TAC	Phe TTT	Asp GAT	433
1998	Asp GAC	Ser AGC	Ser TCC	Asn AAT	Val GTC	Ile ATT	Leu TTG	Lys AAA	Lys AAA	Tyr TAT	Arg AGA	444
2031	Asn AAT	Met ATG	Val GTA	Val GTA	Arg CGC	Ser TCA	Cys TGT	Gly GGC	Cys TGC	His CAC	TAA	454
2064	TATTAATAATATTGATAATAACAAAAAGATCTGTATTAAGGTTATGGCTGCAATAAAAGCA											
2128	TACTTTCAGACAAACAGAAAAAAAAAA											

ES 2 278 079 T3

FIG. 4a / 15

1	GGGCAGCGGGCCCTGCT GCAGCAAGTG ACCGACGGCC GGGACGGCCG CCTGCCCT												
61	CTGCCACCTG GGGCGGTGCG GGCCCAGGAGC CCGGAGCCCG GGTAGCGCGT AGAGCCGGCG												
121	CG	Met ATG	His CAC	Val GTG	Arg CGC	Ser TCA	Leu CTG	Arg CGA	Ala GCT	Ala GCG	Ala GCG	Ala GCG	10
153	Pro CCG	His CAC	Ser AGC	Phe TTC	Val GTG	Ala GCG	Leu CTC	Trp TGG	Ala GCA	Pro CCC	Leu CTG	Leu CTG	21
186	Phe TTC	Leu CTG	Leu CTG	Arg CGC	Ser TCC	Ala GCC	Leu CTG	Ala GCC	Asp GAC	Phe TTC	Ser AGC	Ser AGC	32
219	Leu CTG	Asp GAC	Asn AAC	Glu GAG	Val GTG	His CAC	Ser TCG	Ser AGC	Phe TTC	Ile ATC	His CAC	His CAC	43
252	Arg CGG	Arg CGC	Leu CTC	Arg CGC	Ser AGC	Gln CAG	Glu GAG	Arg CGG	Arg CGG	Glu GAG	Met ATG	Met ATG	54
285	Gln CAG	Arg CGC	Glu GAG	Ile ATC	Leu CTC	Ser TCC	Ile ATT	Leu TTG	Gly GGC	Leu TTG	Pro CCC	Pro CCC	65
318	His CAC	Arg CGC	Pro CCG	Arg CGC	Pro CCG	His CAC	Leu CTC	Gln CAG	Gly GGC	Lys AAG	His CAC	His CAC	76
351	Asn AAC	Ser TCG	Ala GCA	Pro CCC	Met ATG	Phe TTC	Met ATG	Leu CTG	Asp GAC	Leu CTG	Tyr TAC	Tyr TAC	87
384	Asn AAC	Ala GCC	Met ATG	Ala GCG	Val GTG	Glu GAG	Glu GAG	Gly GGC	Gly GGC	Gly GGG	Pro CCC	Pro CCC	98
417	Gly GGC	Gly GGC	Gln CAG	Gly GGC	Phe TTC	Ser TCC	Tyr TAC	Pro CCC	Tyr TAC	Lys AAG	Ala GCC	Ala GCC	109
450	Val GTC	Phe TTC	Ser AGT	Thr ACC	Gln CAG	Gly GGC	Pro CCC	Pro CCT	Leu CTG	Ala GCC	Ser AGC	Ser AGC	120
483	Leu CTG	Gln CAA	Asp GAT	Ser AGC	His CAT	Phe TTC	Leu CTC	Thr ACC	Asp GAC	Ala GCC	Asp GAC	Asp GAC	131
516	Met ATG	Val GTC	Met ATG	Ser AGC	Phe TTC	Val GTC	Asn AAC	Leu CTC	Val GTG	Glu GAA	His CAT	His CAT	142
549	Asp GAC	Lys AAG	Glu GAA	Phe TTC	Phe TTC	His CAC	Pro CCA	Arg CGC	Tyr TAC	His CAC	His CAC	His CAC	153

ES 2 278 079 T3

FIG. 4b / 15

582	Arg CGA	Glu GAG	Phe TTC	Arg CGG	Phe TTT	Asp GAT	Leu CTT	Ser TCC	Lys AAG	Ile ATC	Pro CCA	164
615	Glu GAA	Gly GGG	Glu GAA	Ala GCT	Val GTC	Thr ACG	Ala GCA	Ala GCC	Glu GAA	Phe TTC	Arg CGG	175
648	Ile ATC	Tyr TAC	Lys AAG	Asp GAC	Tyr TAC	Ile ATC	Arg CGG	Glu GAA	Arg CGC	Phe TTC	Asp GAC	186
681	Asn AAT	Glu GAG	Thr ACG	Phe TTC	Arg CGG	Ile ATC	Ser AGC	Val GTT	Tyr TAT	Gln CAG	Val GTG	197
714	Leu CTC	Gln CAG	Glu GAG	His CAC	Leu TTG	Gly GGC	Arg AGG	Glu GAA	Ser TCG	Asp GAT	Leu CTC	208
747	Phe TTC	Leu CTG	Leu CTC	Asp GAC	Ser AGC	Arg CGT	Thr ACC	Leu CTC	Trp TGG	Ala GCC	Ser TCG	219
780	Glu GAG	Glu GAG	Gly GGC	Trp TGG	Leu CTG	Val GTG	Phe TTT	Asp GAC	Ile ATC	Thr ACA	Ala GCC	230
813	Thr ACC	Ser AGC	Asn AAC	His CAC	Trp TGG	Val GTG	Val GTC	Asn AAT	Pro CCG	Arg CGG	His CAC	241
846	Asn AAC	Leu CTG	Gly GGC	Leu CTG	Gln CAG	Leu CTC	Ser TCG	Val GTG	Glu GAG	Thr ACG	Leu CTG	252
879	Asp GAT	Gly GGG	Gln CAG	Ser AGC	Ile ATC	Asn AAC	Pro CCC	Lys AAG	Leu TTG	Ala GCG	Gly GGC	263
912	Leu CTG	Ile ATT	Gly GGG	Arg CGG	His CAC	Gly GGG	Pro CCC	Gln CAG	Asn AAC	Lys AAG	Gln CAG	274
945	Pro CCC	Phe TTC	Met ATG	Val GTG	Ala GCT	Phe TTC	Phe TTC	Lys AAG	Ala GCC	Thr ACG	Glu GAG	285
978	Val GTC	His CAC	Phe TTC	Arg CGC	Ser AGC	Ile ATC	Arg CGG	Ser TCC	Thr ACG	Gly GGG	Ser AGC	296
1011	Lys AAA	Gln CAG	Arg CGC	Ser AGC	Gln CAG	Asn AAC	Arg CGC	Ser TCC	Lys AAG	Thr ACG	Pro CCC	307
1044	Lys AAG	Asn AAC	Gln CAG	Glu GAA	Ala GCC	Leu CTG	Arg CGG	Met ATG	Ala GCC	Asn AAC	Val GTG	318

ES 2 278 079 T3

FIG. 4c / 15

1077	Ala GCA	Glu GAG	Asn AAC	Ser AGC	Ser AGC	Ser AGC	Asp GAC	Gln CAG	Arg AGG	Gln CAG	Ala GCC	329								
1110	Cys TGT	Lys AAG	Lys AAG	His CAC	Glu GAG	Leu CTG	Tyr TAT	Val GTC	Ser AGC	Phe TTC	Arg CGA	351								
1143	Asp GAC	Leu CTG	Gly GGC	Trp TGG	Gln CAG	Asp GAC	Trp TGG	Ile ATC	Ile ATC	Ala GCG	Pro CCT	362								
1176	Glu GAA	Gly GGC	Tyr TAC	Ala GCC	Ala GCC	Tyr TAC	Tyr TAC	Cys TGT	Glu GAG	Gly GGG	Glu GAG	373								
1209	Cys TGT	Ala GCC	Phe TTC	Pro CCT	Leu CTG	Asn AAC	Ser TCC	Tyr TAC	Met ATG	Asn AAC	Ala GCC	384								
1242	Thr ACC	Asn AAC	His CAC	Ala GCC	Ile ATC	Val GTG	Gln CAG	Thr ACG	Leu CTG	Val GTC	His CAC	395								
1275	Phe TTC	Ile ATC	Asn AAC	Pro CCG	Glu GAA	Thr ACG	Val GTG	Pro CCC	Lys AAG	Pro CCC	Cys TGC	406								
1308	Cys TGT	Ala GCG	Pro CCC	Thr ACG	Gln CAG	Leu CTC	Asn AAT	Ala GCC	Ile ATC	Ser TCC	Val GTC	417								
1341	Leu CTC	Tyr TAC	Phe TTC	Asp GAT	Asp GAC	Ser AGC	Ser TCC	Asn AAC	Val GTC	Ile ATC	Leu CTG	428								
1374	Lys AAG	Lys AAA	Tyr TAC	Arg AGA	Asn AAC	Met ATG	Val GTG	Val GTC	Arg CGG	Ala GCC	Cys TGT	439								
1407	Gly GGC	Cys TGC	His CAC	ETIQUETA								442								
1419	CTCCTCCGAGAATT CAG ACC CTT GGG GCA AG TTT CT GG AT CCT CC ATT GCT CG C TT GGC																			
1483	CAG GA ACC CAG CAG ACC AACT GC C TTT GT GAG AC CT TCC C TCC AT CCC CA ACT TT AA AG GT																			
1547	GT GAG AGT ATT AGG AA AC AT GAG CAG C AT AT GG C TTT GAT CAG TTT CAG TGG CAG C AT CCA																			
1611	AT GAA CAC AAG AT CCT ACA AG CT GT G CAG G CAA AAA AC CT AG CAG G AAAAAA A A C A A C G C A T A A A G A																			
1675	AAA AT GGC C GGG C CAG GT C ATT GG C TGG A AG T C T CAG C AT G C A CG G A C T C G T T C C A G A G G T																			

FIG. 4d / 15

1739 AATTATGAGCGCCTACCAGCCAGGCCACCCAGCCGTGGAGGAAGGGGGCGTGGCAAGGGGTGG
1803 GCACATTGGTGTCTGTGCGAAAGGAAAATTGACCCGGAAGTCCTGTAATAAATGTCACAATAA
1867 AACGAATGAATG

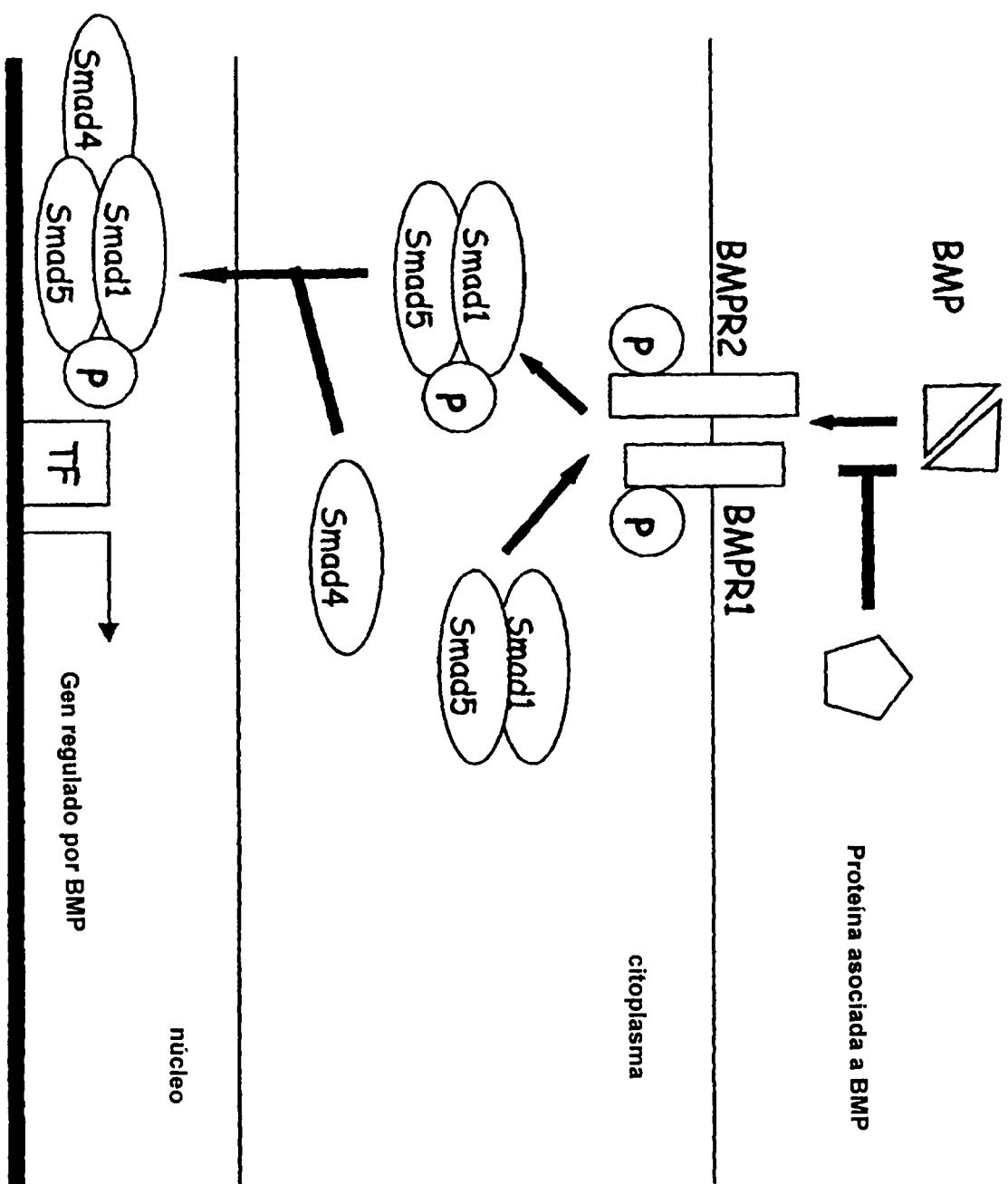


FIG. 5

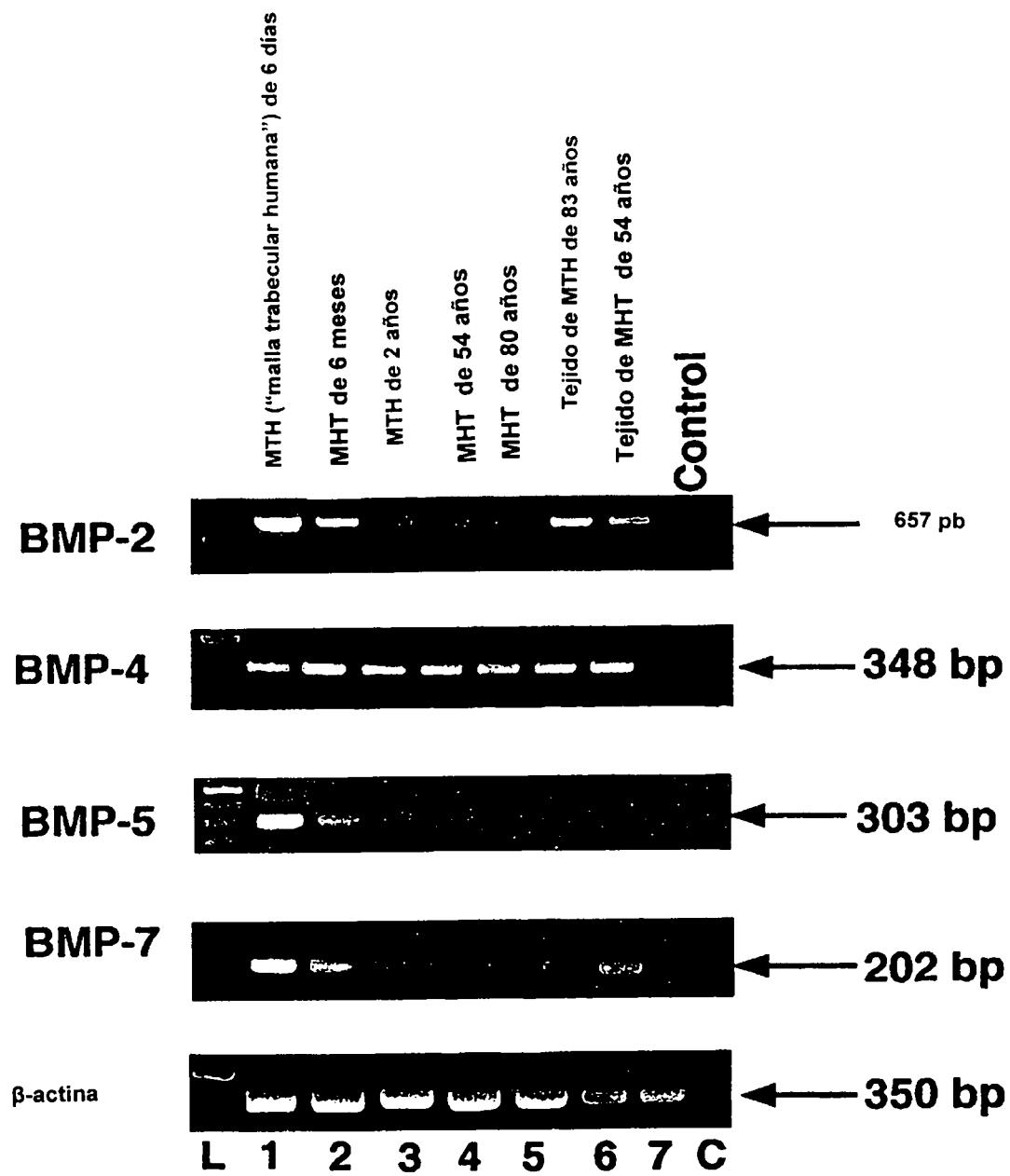


FIG. 6

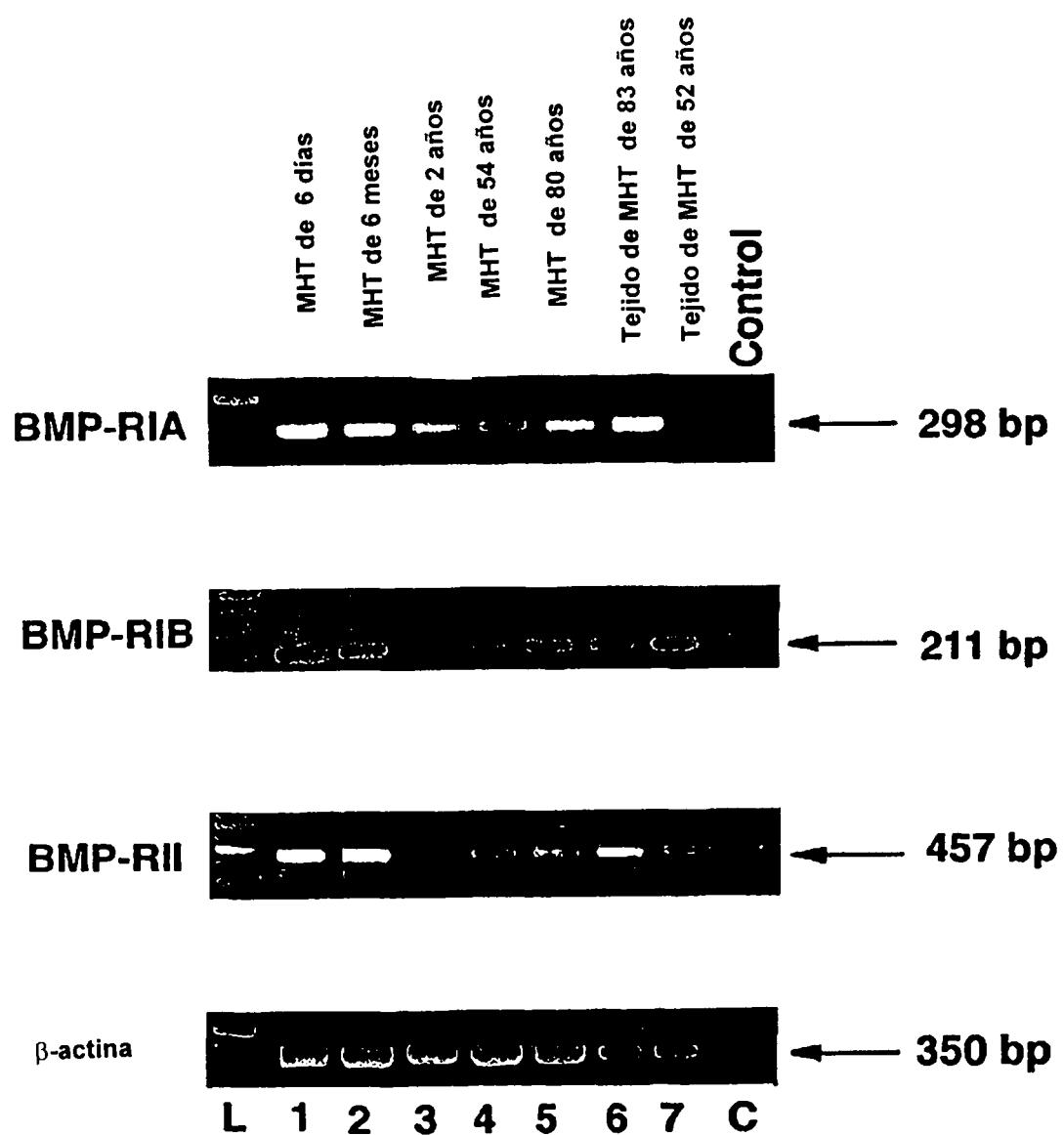


FIG. 7

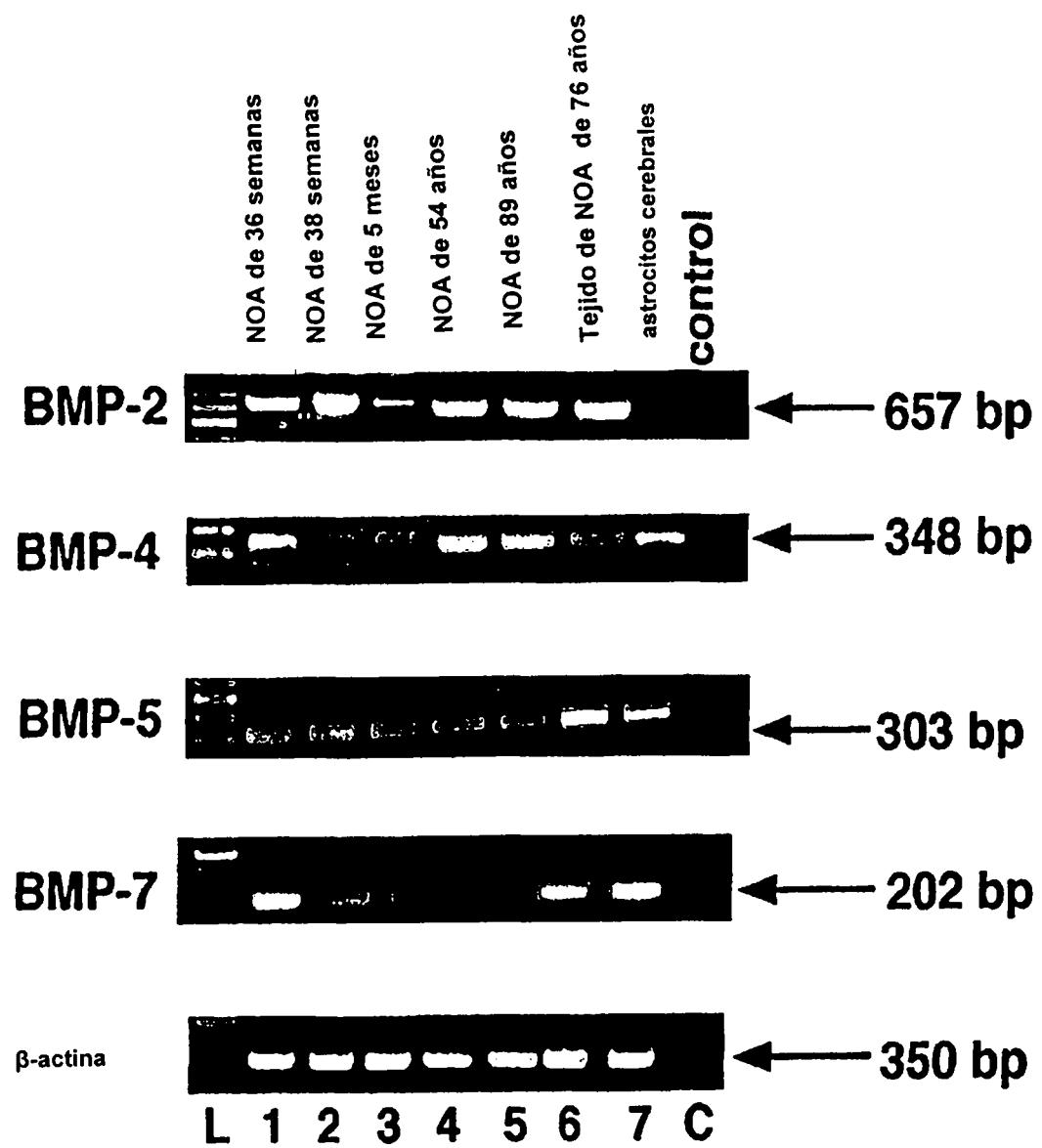


FIG. 8

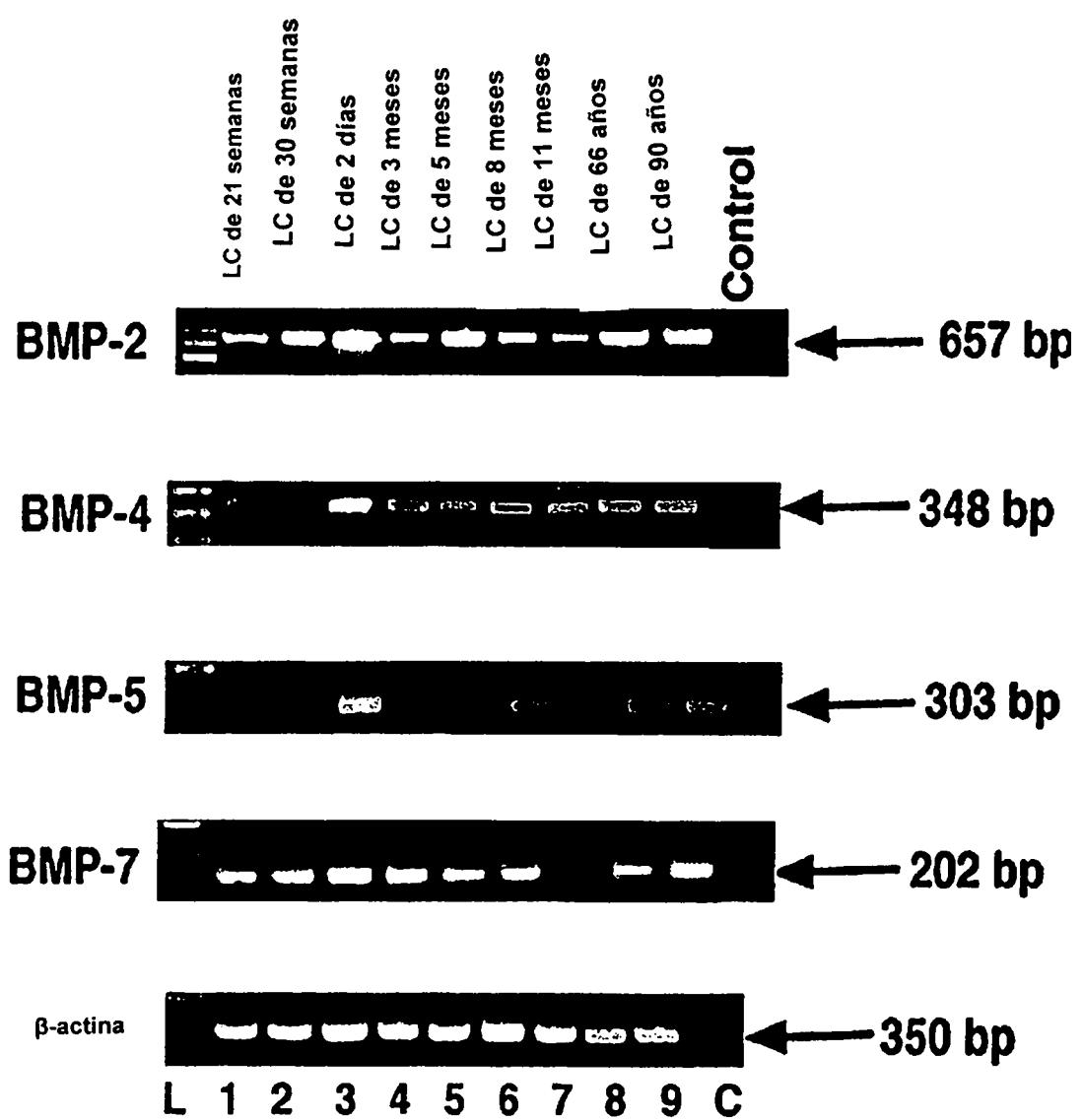


FIG. 9

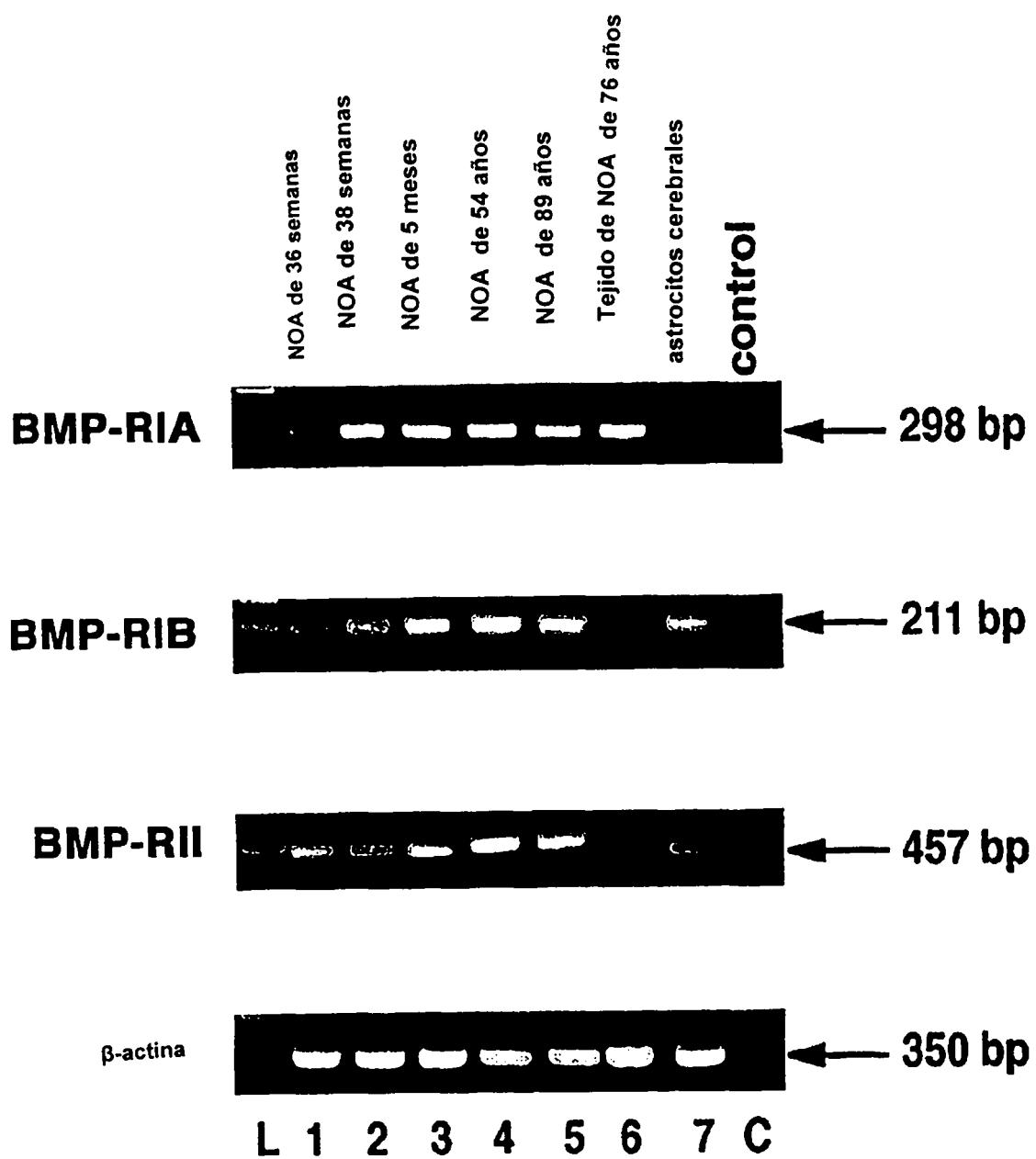


FIG. 10

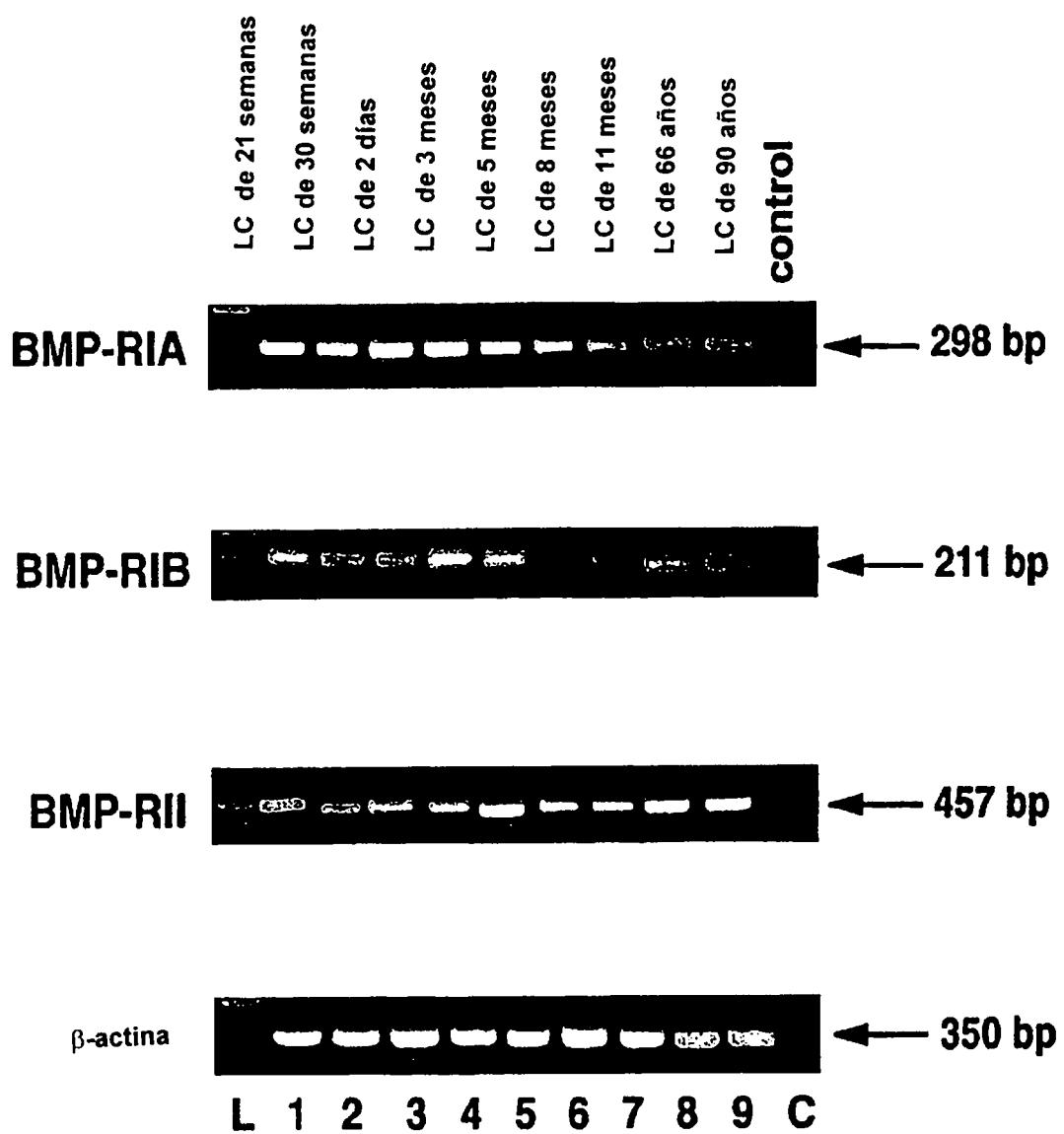


FIG. 11

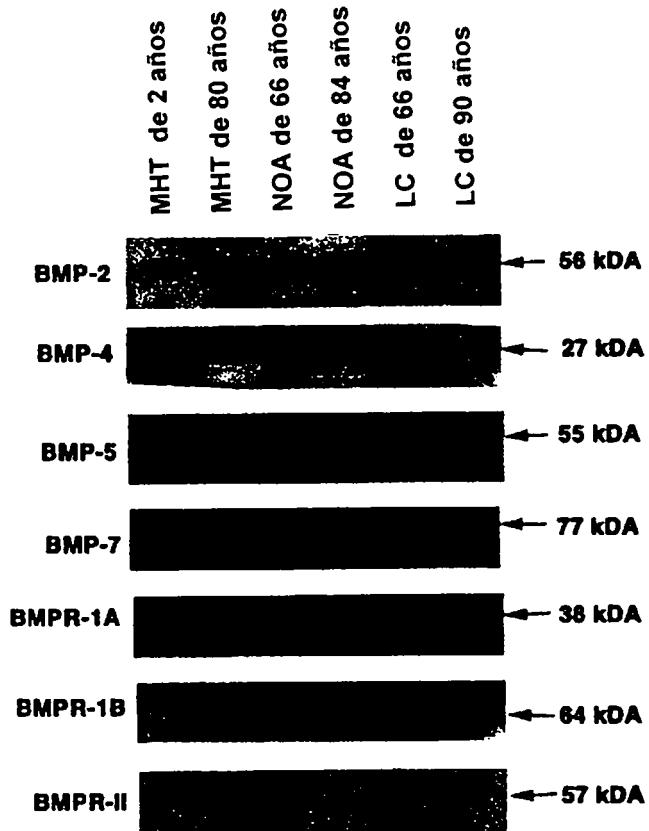


FIG. 12

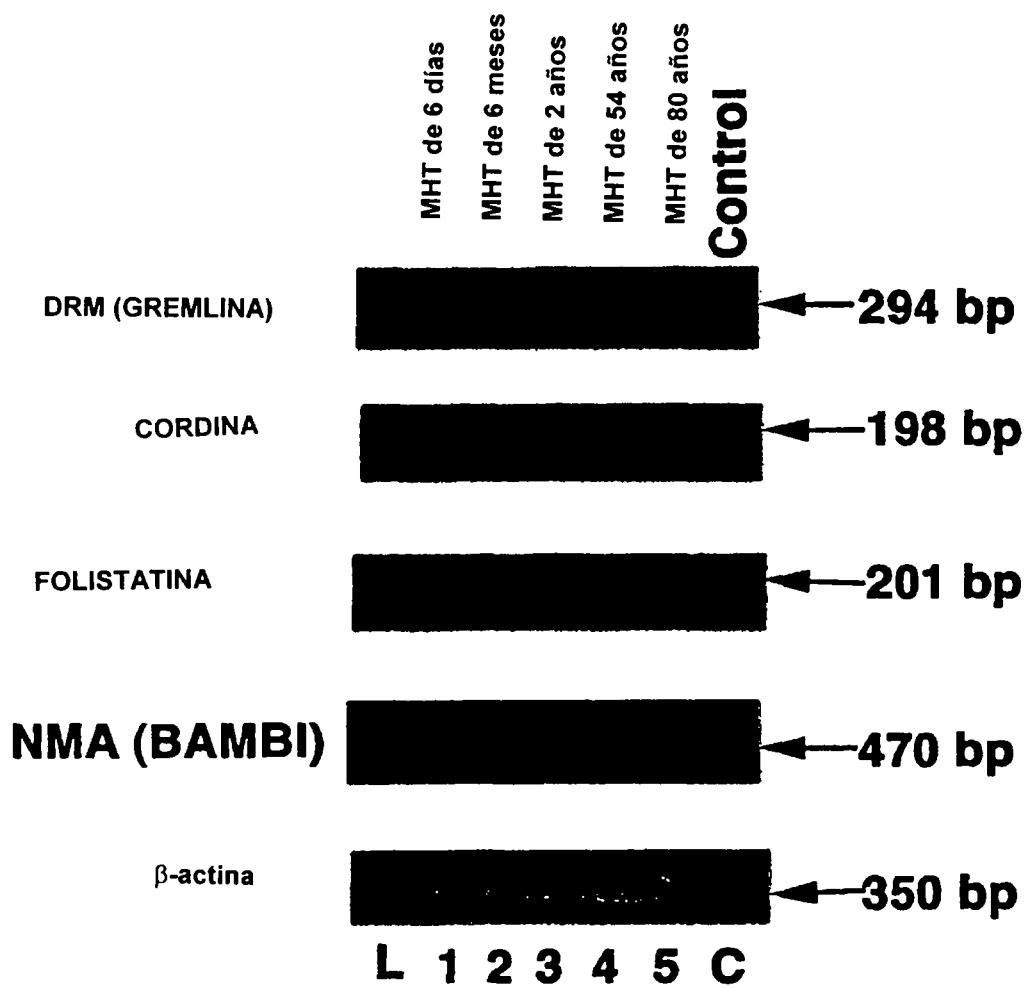


FIG. 13

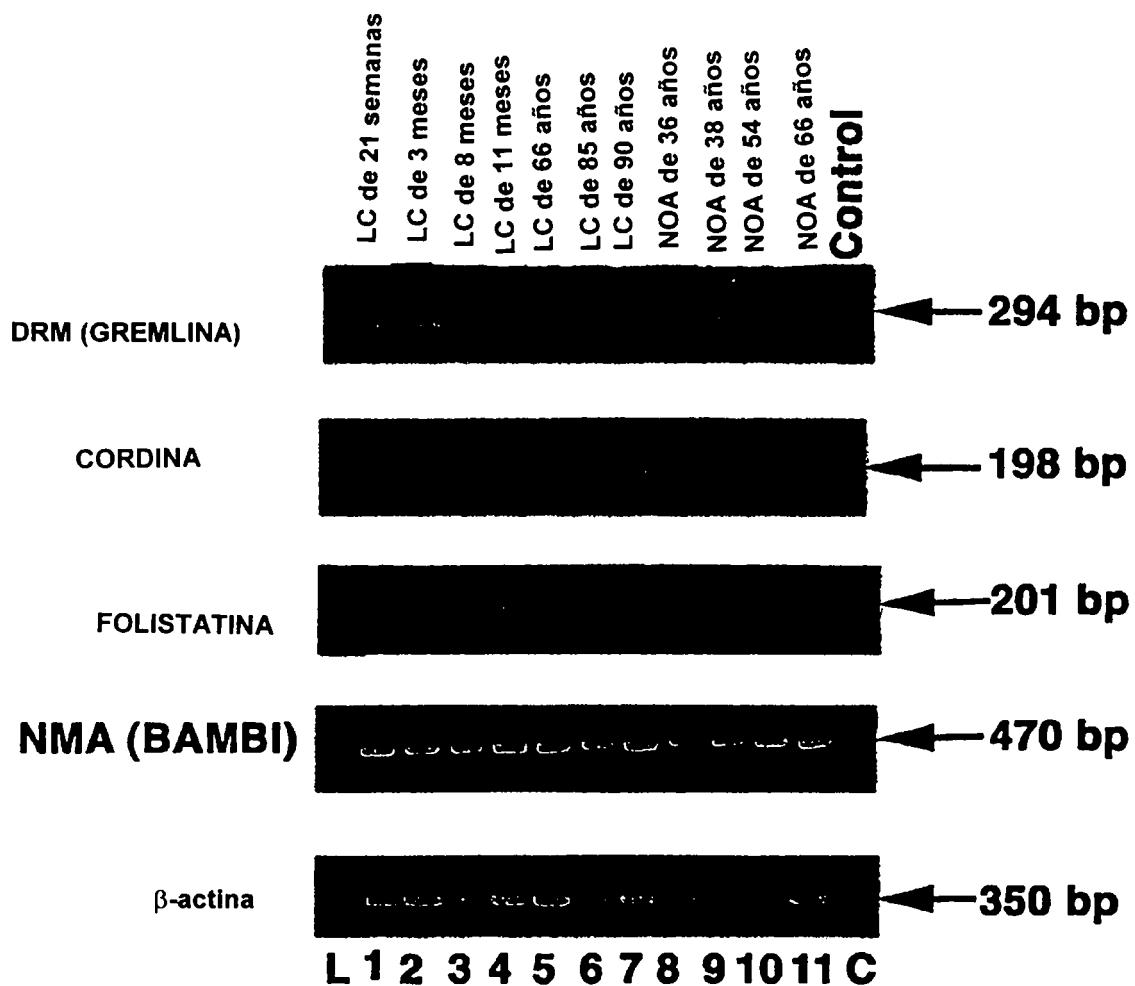


FIG. 14

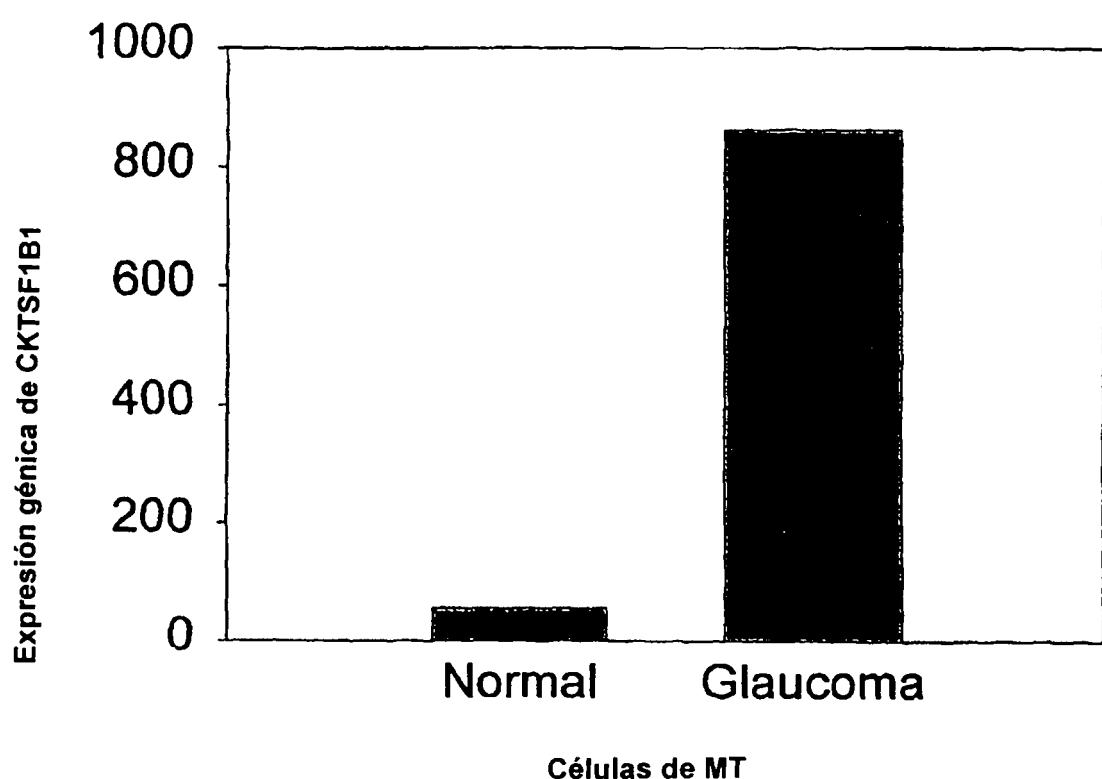


FIG. 15

ES 2 278 079 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Alcon Research, Ltd.
Clark, Abbot F.

5

<120> Proteínas morfogénicas óseas (BMP), receptores de BMP y proteínas de unión a BMP y su utilización en el diagnóstico y en el tratamiento del glaucoma.

10 <130> 2312 US

<160> 54

15 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 1547

20 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID nº 1

25	ggggacttct tgaacttgca gggagaataa cttgcgcacc ccactttgcg cgggtgcctt	60
	tgcggccagcg gagectgttt cgccatctcc gagccccacc gcccctccac tcctcgccct	120
	tgcggcacac tgagacgctg ttcccagcgt gaaaagagag actgcgcggc cggcacccgg	180
30	gagaaggagg aggcaaagaa aaggaacgga cattcggtcc ttgcgcaggc tccttgacc	240
	agagtttttc catgtggacg ctcttcataat ggacgtgtcc cgcgtgtctt cttagacgga	300
	ctgcgggtctc ctaaaggctcg accatggtgg cggggaccgg ctgtcttcgc gcgttgtgc	360
35	ttccccaggt cctcctgggc ggcgcggctg gcctcggtcc ggagctggc cgcaggaaagt	420
	tgcggccggc gtcgtcgggc cgccctcat cccagccctc tgacgaggctc ctgagcgt	480
	tgcagttgcg gctgctcagc atgttcggcc tgaaacagag acccaccggc agcaggacg	540
40	ccgtggtgcc cccctacatg cttagacctgt atgcggcata ctcaggctcag cgggttcac	600
	ccggccccaga ccaccgggtt gagagggcag ccagccggc caacactgtg cgcagcttcc	660
	accatgaaga atctttggaa gaactaccag aaacgagtgg gaaaacaacc cggagattct	720
45	tcttaattt aagttctatc cccacggagg agtttatcac ctcagcagag cttcagggttt	780
	tccgagaaca gatgcaagat gctttaggaa acaatagcag tttccatcac cgaattaata	840
	tttatgaaat cataaaacct gcaacagcca actcgaaatt ccccgtgacc agactttgg	900
50	acaccaggtt ggtgaatcag aatgcaagca ggtggggaaag ttttgatgtc acccccgtg	960
	tgtatgcggtg gactgcacag ggacacgcca accatggatt cgtggtgaa gtggccact	1020
	tggaggagaa acaagggtgc tccaagagac atgttaggat aagcaggctt tgcaccaag	1080
	atgaacacag ctggtcacag ataaggccat tgctagtaac tttggccat gatgaaaaag	1140
55	ggcatcctct ccacaaaaga gaaaaacgtc aagccaaaca caaacagcgg aaacgcctta	1200
	agtccagctg taagagacac ctttgcacg tggacttcg tgacgtgggg tggaatgact	1260
	ggattgtggc tccccccgggg tatcacgcct tttactgcca cggagaatgc cttttccctc	1320
60	tggctgatca tctgaactcc actaatcatg ccattgttca gacgtggc aactctgtta	1380
	actctaagat tcctaaggca tgctgtgtcc cgacagaact cagtgcatac tcgatgtgt	1440
	accttgacga gaatgaaaag gttgtattaa agaactatca ggacatggtt gtggagggtt	1500
65	gtgggtgtcg ctatgtacagc aaaataaaat acataaaatat atatata	1547

ES 2 278 079 T3

<210> 2
 <211> 396
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 2

10	Met Val Ala Gly Thr Arg Cys Leu Leu Ala Leu Leu Pro Gln Val
	1 5 10 15
15	Leu Leu Gly Gly Ala Ala Gly Leu Val Pro Glu Leu Gly Arg Arg Lys
	20 25 30
20	Phe Ala Ala Ala Ser Ser Gly Arg Pro Ser Ser Gln Pro Ser Asp Glu
	35 40 45
25	Val Leu Ser Glu Phe Glu Leu Arg Leu Leu Ser Met Phe Gly Leu Lys
	50 55 60
30	Gln Arg Pro Thr Pro Ser Arg Asp Ala Val Val Pro Pro Tyr Met Leu
	65 70 75 80
35	Asp Leu Tyr Arg Arg His Ser Gly Gln Pro Gly Ser Pro Ala Pro Asp
	85 90 95
40	His Arg Leu Glu Arg Ala Ala Ser Arg Ala Asn Thr Val Arg Ser Phe
	100 105 110
45	His His Glu Glu Ser Leu Glu Glu Leu Pro Glu Thr Ser Gly Lys Thr
	115 120 125
50	Thr Arg Arg Phe Phe Asn Leu Ser Ser Ile Pro Thr Glu Glu Phe
	130 135 140
55	Ile Thr Ser Ala Glu Leu Gln Val Phe Arg Glu Gln Met Gln Asp Ala
	145 150 155 160
60	Leu Gly Asn Asn Ser Ser Phe His His Arg Ile Asn Ile Tyr Glu Ile
	165 170 175
65	Ile Lys Pro Ala Thr Ala Asn Ser Lys Phe Pro Val Thr Arg Leu Leu
	180 185 190
70	Asp Thr Arg Leu Val Asn Gln Asn Ala Ser Arg Trp Glu Ser Phe Asp
	195 200 205
75	Val Thr Pro Ala Val Met Arg Trp Thr Ala Gln Gly His Ala Asn His
	210 215 220
80	Gly Phe Val Val Glu Val Ala His Leu Glu Glu Lys Gln Gly Val Ser
	225 230 235 240
85	Lys Arg His Val Arg Ile Ser Arg Ser Leu His Gln Asp Glu His Ser
	245 250 255
90	Trp Ser Gln Ile Arg Pro Leu Leu Val Thr Phe Gly His Asp Gly Lys
	260 265 270

ES 2 278 079 T3

	Gly His Pro Leu His Lys Arg Glu Lys Arg Gln Ala Lys His Lys Gln	
	275 280 285	
5	Arg Lys Arg Leu Lys Ser Ser Cys Lys Arg His Pro Leu Tyr Val Asp	
	290 295 300	
10	Phe Ser Asp Val Gly Trp Asn Asp Trp Ile Val Ala Pro Pro Gly Tyr	
	305 310 315 320	
	His Ala Phe Tyr Cys His Gly Glu Cys Pro Phe Pro Leu Ala Asp His	
	325 330 335	
15	Leu Asn Ser Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val Asn Ser Val	
	340 345 350	
20	Asn Ser Lys Ile Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala	
	355 360 365	
	Ile Ser Met Leu Tyr Leu Asp Glu Asn Glu Lys Val Val Leu Lys Asn	
	370 375 380	
25	Tyr Gln Asp Met Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg	
	385 390 395	
30	<210> 3	
	<211> 1946	
	<212> ADN	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 3	
40	gaaagcgagg gagggaaaga ggagggaaagga agatgcgaga aggcagagga ggagggaggg	60
	agggaaggag cgccggagccc ggccccgaag ctaggtgagt gtggcatccg agctgaggg	120
	cgcgagcctg agacgcccgt gctgctccgg ctgagttatct agcttgcctc cccgatggga	180
45	tcccegtcca agctatctcg agcctgcagc gccacagtcc ccggccctcg cccaggttca	240
	ctgcaaccgt tcagagggtcc ccaggagctg ctgctggcga gcccgtact gcagggacct	300
	atggagccat tccgtagtgc catcccgagc aacgcactgc tgcaagttcc ctgagccttt	360
50	ccagcaagtt tggctgtcaa gaatcatgga ctgttattat atgccttgtt	420
	ttctgtcaag acaccatgtat tccctggtaac cgaatgtga tggctgtttt attatgccaa	480
	gtcctgctag gaggcgcgag ccatgtctgt ttgatacctg agacggggaa gaaaaaaagtc	540
55	gccgagattc agggccacgc gggaggacgc cgctcagggc agagccatga gtcctgcgg	600
	gacttcgagg cgacacttct gcagatgttt gggctgcgccc gccggccgca gcctagcaag	660
60	agtgcgtca ttcoggacta catgcggat ctttacccgc ttcaagtctgg ggaggaggag	720

ES 2 278 079 T3

	gaagagcaga tccacagcac tggcttgag tatcctgagc gcccggccag ccggggccaac	780
	accgtgagga gcttccacca cgaagaacat ctggagaaca tcccagggac cagtgaaaac	840
5	tctgttttc gtttcttctt taacctcagc agcatccctg agaacgaggc gatctcctct	900
	gcagagcttc ggcttcccg ggagcaggtg gaccaggcc ctgattggga aaggggcttc	960
	cacccgtataa acatttatga ggttatgaag cccccagcag aagtgggtcc tgggcacctc	1020
10	atcacacgac tactggacac gagactggc caccacaatg tgacacgggtg ggaaactttt	1080
	gatgtgagcc ctgcgggtcct tcgctggacc cgggagaagc agccaaacta tgggctagcc	1140
	attgaggtga ctcaccccca tcagactcgg acccaccagg gccagcatgt caggattagc	1200
15	cgatcggtac ctcaagggag tggaaattgg gcccagctcc ggcccttc ggtcacctt	1260
	ggccatgatg gccggggcca tgccttgacc cgacgcccga gggcaagcg tagccctaag	1320
	catcaactcac agcgggccag gaagaagaat aagaactgcc ggcccaactc gctctatgtg	1380
20	gacttcagcg atgtgggctg gaatgactgg attgtggccc caccaggcta ccaggccttc	1440
	tactgcccattt gggactgccc ctttccactg gctgaccacc tcaactcaac caaccatgcc	1500
	attgtgcaga ccctggtcaa ttctgtcaat tccagtatcc ccaaagcctg ttgtgtgccc	1560
25	actgaactga gtgcctatc catgctgtac ctggatgagt atgataaggt ggtactgaaa	1620
	aattatcagg agatggtagt agagggatgt gggtgcgcgt gagatcaggc agtcctttag	1680
	gatagacaga tatacacacacc acacacacac accacataca ccacacacac acgttcccat	1740
30	ccactcaccc acacactaca cagactgctt cttatagct ggacttttat taaaaaaaaa	1800
	aaaaaaaaaaa atggaaaaaaa tccctaaaca ttcacccctga cttatattt gactttacgt	1860
	gcaaatgttt tgaccatatt gatcatatat tttgacaaaa tatattata actacgtatt	1920
35	aaaagaaaaaa aataaaatga gtcatt	1946

40 <210> 4

<211> 408

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

45 <400> SEC ID n° 4

50	Met Ile Pro Gly Asn Arg Met Leu Met Val Val Leu Leu Cys Gln Val 1 5 10 15
	Leu Leu Gly Gly Ala Ser His Ala Ser Leu Ile Pro Glu Thr Gly Lys 20 25 30
55	Lys Lys Val Ala Glu Ile Gln Gly His Ala Gly Gly Arg Arg Ser Gly 35 40 45
	Gln Ser His Glu Leu Leu Arg Asp Phe Glu Ala Thr Leu Leu Gln Met 50 55 60
60	Phe Gly Leu Arg Arg Arg Pro Gln Pro Ser Lys Ser Ala Val Ile Pro 65 70 75 80

ES 2 278 079 T3

	Asp	Tyr	Met	Arg	Asp	Leu	Tyr	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Glu	Glu	Glu	
						85				90					95	
5	Glu	Gln	Ile	His	Ser	Thr	Gly	Leu	Glu	Tyr	Pro	Glu	Arg	Pro	Ala	Ser
						100			105						110	
10	Arg	Ala	Asn	Thr	Val	Arg	Ser	Phe	His	His	Glu	Glu	His	Leu	Glu	Asn
						115			120						125	
15	Ile	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Asn	Ser	Ala	Phe	Arg	Phe	Leu	Phe	Asn	Leu
						130			135						140	
20	Ser	Ser	Ile	Pro	Glu	Asn	Glu	Ala	Ile	Ser	Ser	Ala	Glu	Leu	Arg	Leu
						145			150				155		160	
25	Phe	Arg	Glu	Gln	Val	Asp	Gln	Gly	Pro	Asp	Trp	Glu	Arg	Gly	Phe	His
						165						170			175	
30	Arg	Ile	Asn	Ile	Tyr	Glu	Val	Met	Lys	Pro	Pro	Ala	Glu	Val	Val	Pro
						180			185						190	
35	Gly	His	Leu	Ile	Thr	Arg	Leu	Leu	Asp	Thr	Arg	Leu	Val	His	His	Asn
						195			200						205	
40	Val	Thr	Arg	Trp	Glu	Thr	Phe	Asp	Val	Ser	Pro	Ala	Val	Leu	Arg	Trp
						210			215						220	
45	Thr	Arg	Glu	Lys	Gln	Pro	Asn	Tyr	Gly	Leu	Ala	Ile	Glu	Val	Thr	His
						225			230				235		240	
50	Leu	His	Gln	Thr	Arg	Thr	His	Gln	Gly	Gln	His	Val	Arg	Ile	Ser	Arg
						245			250				255			
55	Ser	Leu	Pro	Gln	Gly	Ser	Gly	Asn	Trp	Ala	Gln	Leu	Arg	Pro	Leu	Leu
						260			265				270			
60	Val	Thr	Phe	Gly	His	Asp	Gly	Arg	Gly	His	Ala	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg
						275			280				285			
65	Arg	Ala	Lys	Arg	Ser	Pro	Lys	His	His	Ser	Gln	Arg	Ala	Arg	Lys	Lys
						290			295				300			
70	Asn	Lys	Asn	Cys	Arg	Arg	His	Ser	Leu	Tyr	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Val
						305			310				315		320	
75	Gly	Trp	Asn	Asp	Trp	Ile	Val	Ala	Pro	Pro	Gly	Tyr	Gln	Ala	Phe	Tyr
						325			330						335	
80	Cys	His	Gly	Asp	Cys	Pro	Phe	Pro	Leu	Ala	Asp	His	Leu	Asn	Ser	Thr
						340			345						350	
85	Asn	His	Ala	Ile	Val	Gln	Thr	Leu	Val	Asn	Ser	Val	Asn	Ser	Ser	Ile
						355			360						365	

ES 2 278 079 T3

Pro Lys Ala Cys Cys Val Pro Thr Glu Leu Ser Ala Ile Ser Met Leu
 370 375 380

5 Tyr Leu Asp Glu Tyr Asp Lys Val Val Leu Lys Asn Tyr Gln Glu Met
 385 390 395 400

10 Val Val Glu Gly Cys Gly Cys Arg
 405

<210> 5

<211> 2153

15 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20 <400> SEC ID n° 5

	ctggtatatt tggcctgct ggaggtggaa ttacagtaa gaaggagaaa gggattgaat	60
	ggacttacag gaaggatttc aagtaaattc agggaaacac atttacttga atagtacaac	120
25	ctagagtatt attttacact aagacgacac aaaagatgtt aaagttatca ccaagctgcc	180
	ggacagatat atattccaac accaagggtgc agatcagcat agatctgtga ttcagaaatc	240
	aggatttgtt ttggaaagag ctcagggtt gagaagaact caaaagcaag tgaagattac	300
30	tttggaaact acagtttatac agaagatcaa ctggctaa ttcaaatacc aaaggcctga	360
	ttatcataaa ttcatatagg aatgcataagg tcatctgate aaataatatt agccgtttc	420
	tgctacatca atgcagcaaa aactcttaac aactgtggat aattggaaat ctgagttca	480
35	gttttcttag aaataactac tcttgacata ttccaaaata tttaaaatag gacagaaaaa	540
	tccgtgagga tgggtgtc agaaatgtca ctgtcatgaa aataggtaa atttgtttt	600
40	tcaagctactg ggaaactgtta cctccttagaa ccttaggtt tttttttt aagaggacaa	660
	gaaggactaa aaatatcaac tttgtttt ggacaaaaat gcatctgact gtattttac	720
	ttaagggat tgggttttc ctctggagct gctgggttct agtgggttat gcaaaaggag	780
45	gtttgggaga caatcatgtt cactccagtt ttatccatag aagactacgg aaccacgaaa	840
	gacggaaat acaaaggaa attctctcta tcttgggtt gcctcacaga cccagaccat	900
	tttcacctgg aaaacaagcg tcctctgcac ctcttttat gctggatctc tacaatgcca	960
50	tgaccatga agaaaatccc gaagagtccgg agtactcgt aagggcatcc ttggcagaag	1020
	agaccagagg ggcaagaaag ggatacccg cctctccaa tgggtatcct cgtcgcatac	1080
	agttatctcg gacgactcct ctgaccaccc agatcctcc tctagccage ctccatgata	1140
55	ccaaaccttct gaatgtgtc gacatggta tgagtttgt caacttagtt gaaagagaca	1200
	aggatttttc tcaccagcga aggcattaca aagaatttcg atttgcattt acccaaattc	1260
	ctcatggaga ggcagtgaca gcagctgaat tccggatata caaggaccgg agcaacaacc	1320
60	gatttggaaa tggaaacaatt aagattagca tatataat catcaaggaa tacacaaata	1380
	gggatgcaga tctgttttg ttagacacaa gaaaggccca agcttttagat gtgggttggc	1440
	ttgtctttga tatcaactgtg accagcaatc attgggtgat taatccccag aataatttgg	1500

ES 2 278 079 T3

	gcttacagct ctgtgcagaa acagggatg gacgcagtat caacgtaaaa tctgctggtc	1560
	ttgtggaaag acagggacct cagtcaaaac aaccattcat ggtggccttc ttcaaggcga	1620
5	gtgaggtact tcttcgatcc gtgagagcag ccaacaaacg aaaaaatcaa aaccgcata	1680
	aatccagctc tcattcaggac tcctccagaa tgtccagtgt tggagattat aacacaagtg	1740
	agcaaaaaca agcctgttaag aagcacgaac tctatgttag cttccggat ctggatggc	1800
10	aggactggat tatagcacca gaaggatacg ctgcattttt ttgtgatgga gaatgttctt	1860
	ttccacttaa cgccccatag aatgccacca accacgctat agttcagact ctggttcatc	1920
	tgtatgtttcc tgaccacgta ccaaagcctt gttgtgtcc aaccaaatta aatgccatct	1980
15	ctgttctgtta ctttgatgac agctccaatg tcattttgaa aaaatataga aatatggtag	2040
	tacgctcatg tggctgccac taatattaaa taatatttgat aataacaaaa agatctgtat	2100
	taaggtttat ggctgcaataaaaagcatac tttcagacaa acagaaaaaaa aaa	2153
20		

<210> 6

<211> 454

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 6

30

Met	His	Leu	Thr	Val	Phe	Leu	Leu	Lys	Gly	Ile	Val	Gly	Phe	Leu	Trp
1															15

35

Ser	Cys	Trp	Val	Leu	Val	Gly	Tyr	Ala	Lys	Gly	Gly	Leu	Gly	Asp	Asn
															30

40

His	Val	His	Ser	Ser	Phe	Ile	Tyr	Arg	Arg	Leu	Arg	Asn	His	Glu	Arg
															45

50

Arg	Glu	Ile	Gln	Arg	Glu	Ile	Leu	Ser	Ile	Leu	Gly	Leu	Pro	His	Arg
															50

55

Pro	Arg	Pro	Phe	Ser	Pro	Gly	Lys	Gln	Ala	Ser	Ser	Ala	Pro	Leu	Phe
65															80

Met	Leu	Asp	Leu	Tyr	Asn	Ala	Met	Thr	Asn	Glu	Glu	Asn	Pro	Glu	Glu
															95

60

Ser	Glu	Tyr	Ser	Val	Arg	Ala	Ser	Leu	Ala	Glu	Glu	Thr	Arg	Gly	Ala
															105
															110

65

Arg	Lys	Gly	Tyr	Pro	Ala	Ser	Pro	Asn	Gly	Tyr	Pro	Arg	Arg	Ile	Gln
															115
															120
															125

Leu	Ser	Arg	Thr	Thr	Pro	Leu	Thr	Thr	Gln	Ser	Pro	Pro	Leu	Ala	Ser
															130
															140

Leu	His	Asp	Thr	Asn	Phe	Leu	Asn	Asp	Ala	Asp	Met	Val	Met	Ser	Phe
															145
															150
															155
															160

65

ES 2 278 079 T3

	Val Asn Leu Val Glu Arg Asp Lys Asp Phe Ser His Gln Arg Arg His	
	165	170
	Tyr Lys Glu Phe Arg Phe Asp Leu Thr Gln Ile Pro His Gly Glu Ala	
5	180	185
	190	
	Val Thr Ala Ala Glu Phe Arg Ile Tyr Lys Asp Arg Ser Asn Asn Arg	
	195	200
10	205	
	Phe Glu Asn Glu Thr Ile Lys Ile Ser Ile Tyr Gln Ile Ile Lys Glu	
	210	215
	220	
	Tyr Thr Asn Arg Asp Ala Asp Leu Phe Leu Leu Asp Thr Arg Lys Ala	
15	225	230
	235	240
	Gln Ala Leu Asp Val Gly Trp Leu Val Phe Asp Ile Thr Val Thr Ser	
	245	250
20	255	
	Asn His Trp Val Ile Asn Pro Gln Asn Asn Leu Gly Leu Gln Leu Cys	
	260	265
	270	
	Ala Glu Thr Gly Asp Gly Arg Ser Ile Asn Val Lys Ser Ala Gly Leu	
25	275	280
	285	
	Val Gly Arg Gln Gly Pro Gln Ser Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe	
	290	295
30	300	
	Phe Lys Ala Ser Glu Val Leu Leu Arg Ser Val Arg Ala Ala Asn Lys	
	305	310
	315	320
	Arg Lys Asn Gln Asn Arg Asn Lys Ser Ser Ser His Gln Asp Ser Ser	
35	325	330
	335	
	Arg Met Ser Ser Val Gly Asp Tyr Asn Thr Ser Glu Gln Lys Gln Ala	
40	340	345
	350	
	Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln	
	355	360
	365	
	Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu Gly Tyr Ala Ala Phe Tyr Cys Asp Gly	
45	370	375
	380	
	Glu Cys Ser Phe Pro Leu Asn Ala His Met Asn Ala Thr Asn His Ala	
50	385	390
	395	400
	Ile Val Gln Thr Leu Val His Leu Met Phe Pro Asp His Val Pro Lys	
	405	410
	415	
55	Pro Cys Cys Ala Pro Thr Lys Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe	
	420	425
	430	
	Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val	
60	435	440
	445	
	Arg Ser Cys Gly Cys His	
	450	
65	<210> 7	
	<211> 1878	
	<212> ADN	

ES 2 278 079 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 7

5	ggcgcgacgcg gggcccgctc gcagcaagtgc accgacggcc gggacggccg cctgccccct	60
	ctgccacactg gggcggtgcg ggcccgaggc ccggagcccgg ggttagcgct agagccggcg	120
10	cgatgcacgt gcgctcaactg cgagctgcgg cgccgcacag ctgcgtggcg ctctggcac	180
	ccctgttccct gctgcgcctc gccctggccg acttcagcct ggacaacgag gtgcactcga	240
	gcttcatcca cccgcgcctc cgccgcagg agccggcggga gatgcagcgc gagatccct	300
15	ccatttggg cttgccccac cgcccgcccg cgccacctcca gggcaagcac aactcggcac	360
	ccatgttcat gctggacactg tacaacgcca tggcggtgga ggagggcggc gggcccgccg	420
20	gccaggcctt ctccatcccc tacaaggccg tcttcagttac ccagggccccc ctctggcca	480
	gcctgcaaga tagccattc ctcaccgacg cogacatggt catgagttc gtcaacctcg	540
	tggaaacatga caaggaattc ttccacccac gctaccacca tgcagatgtc cggtttgatc	600
	tttccaagat cccagaaggg gaagctgtca cggcagccga attccggatc tacaaggact	660
25	acatccggga acgtttcgac aatgagacgt tccggatcag cgtttatcag gtgcctccagg	720
	agcaacttggg cagggaatcg gatctttcc tgctcgacag ccgtaccctc tgggcctcgg	780
	aggagggctg gctggtgttt gacatcacag ccaccagcaa ccactgggtg gtcaatccgc	840
30	ggcacaacct gggcctgcag ctctcggtgg agacgcgtgga tgggcagagc atcaacccca	900
	agttggcggg cctgatttggg cggcacgggc cccagaacaa gcagcccttc atggtgtt	960
	tcttcaaggc cacggaggtc cacttccgca gcatecggtc cacggggagc aaacagcgc	1020
35	gccagaaccg ctccaagacg cccaaagaacc aggaagccct gcggatggcc aacgtggcag	1080
	agaacagcag cagcgaccag aggcaggcct gtaagaagca cgagctgtat gtcagttcc	1140
	gagacacttggg ctggcaggac tggatcatcg cgcctgaagg ctacgcgc tttactgtg	1200
40	agggggagtg tgccttcct ctgaacttc acatgaacgc caccaaccac gccatcg	1260
	agacgcgtgtt ccacttcate aacccggaaa cggtgcctaa gcccgtgtt gcgcacgc	1320
	agctcaatgc catctccgtc ctctacttcg atgacagctc caacgtcatc ctgaagaaat	1380
45	acagaaaacat ggtggtcgg gcctgtggct gccactagct cctccgagaa ttcagaccct	1440
	ttggggccaa gttttctgg atcctccatt gctgccttgc gccaggaacc agcagaccaa	1500
	ctgccttttg tgagaccttc ccctccctat ccccaacttt aaaggtgtga gagtattagg	1560
50	aaacatgagc agcatatggc ttttgcgttgc ttttgcgttgc gcaatccatca atgaacaaga	1620
	tcctacaagc tgcgtggca aaaccttagca gaaaaaaaacaacgcata aaaaaatg	1680
	gccggggccag gtcattggct gggaaatctc agccatgcac ggactcggtt ccagaggtaa	1740
55	ttatgagcgc ctaccagcca ggccacccag ccgtggggagg aagggggcgt ggcaaggggt	1800
	gggcacattg gtgtctgtgc gaaaggaaaa ttgacccgga agttccctgtat aataatgtca	1860
	caataaaaacg aatgaatg	1878
60	<210> 8	
	<211> 431	
	<212> PRT	
65	<213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 8

Met His Val Arg Ser Leu Arg Ala Ala Ala Pro His Ser Phe Val Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Leu Phe Leu Leu Arg Ser Ala Leu Ala Asp Phe Ser
20 25 30

10 Leu Asp Asn Glu Val His Ser Ser Phe Ile His Arg Arg Leu Arg Ser
35 40 45

15 Gln Glu Arg Arg Glu Met Gln Arg Glu Ile Leu Ser Ile Leu Gly Leu
50 55 60

Pro His Arg Pro Arg Pro His Leu Gln Gly Lys His Asn Ser Ala Pro
65 70 75 80

20 Met Phe Met Leu Asp Leu Tyr Asn Ala Met Ala Val Glu Glu Gly Gly
85 90 95

25 Gly Pro Gly Gly Gln Gly Phe Ser Tyr Pro Tyr Lys Ala Val Phe Ser
100 105 110

30 Thr Gln Gly Pro Pro Leu Ala Ser Leu Gln Asp Ser His Phe Leu Thr
115 120 125

Asp Ala Asp Met Val Met Ser Phe Val Asn Leu Val Glu His Asp Lys
130 135 140

35 Glu Phe Phe His Pro Arg Tyr His His Arg Glu Phe Arg Phe Asp Leu
145 150 155 160

Ser Lys Ile Pro Glu Gly Glu Ala Val Thr Ala Ala Glu Phe Arg Ile
165 170 175

40 Tyr Lys Asp Tyr Ile Arg Glu Arg Phe Asp Asn Glu Thr Phe Arg Ile
180 185 190

45 Ser Val Tyr Gln Val Leu Gln Glu His Leu Gly Arg Glu Ser Asp Leu
195 200 205

Phe Leu Leu Asp Ser Arg Thr Leu Trp Ala Ser Glu Glu Gly Trp Leu
210 215 220

50

55

60

65

ES 2 278 079 T3

	Val Phe Asp Ile Thr Ala Thr Ser Asn His Trp Val Val Asn Pro Arg			
225	230	235	240	
5	His Asn Leu Gly Leu Gln Leu Ser Val Glu Thr Leu Asp Gly Gln Ser			
	245	250	255	
10	Ile Asn Pro Lys Leu Ala Gly Leu Ile Gly Arg His Gly Pro Gln Asn			
	260	265	270	
	Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe Phe Lys Ala Thr Glu Val His Phe			
	275	280	285	
15	Arg Ser Ile Arg Ser Thr Gly Ser Lys Gln Arg Ser Gln Asn Arg Ser			
	290	295	300	
20	Lys Thr Pro Lys Asn Gln Glu Ala Leu Arg Met Ala Asn Val Ala Glu			
	305	310	315	320
	Asn Ser Ser Ser Asp Gln Arg Gln Ala Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr			
	325	330	335	
25	Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu			
	340	345	350	
30	Gly Tyr Ala Ala Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ala Phe Pro Leu Asn			
	355	360	365	
	Ser Tyr Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His			
	370	375	380	
35	Phe Ile Asn Pro Glu Thr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Gln			
	385	390	395	400
40	Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile			
	405	410	415	
	Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His			
	420	425	430	
45	<210> 9			
	<211> 22			
	<212> ADN			
50	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> SEC ID n° 9			
55	actgcggctc cctaaaggtc ga		22	
	<210> 10			
	<211> 21			
60	<212> ADN			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> SEC ID n° 10			
65	gctgacacctga gtgcctgcgt t		21	

ES 2 278 079 T3

	<210> 11	
	<211> 26	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 11	
10	gaatgctgat ggtcgaaaa attatg	26
	<210> 12	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 12	
20	agactgaagc cggtaaagat	20
	<210> 13	
25	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 13	
30	aaggagacaa gaaggactaa aaatat	26
	<210> 14	
35	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 14	
40	gttagagatcc agcataaaga gaggt	25
	<210> 15	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 15	
55	agcccggtta gcgcgttagag	20
	<210> 16	
	<211> 21	
60	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 16	
65	gcgcgggtgg atgaagctcg a	21

ES 2 278 079 T3

<210> 17
<211> 24
<212> ADN
5 <213> *Homo sapiens*
<400> SEC ID n° 17

10 taaagggtgac agtacacagg aaca 24
<210> 18
<211> 23
15 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> SEC ID n° 18

20 tctatgatgg caaagcaatg tcc 23
<210> 19
25 <211> 26
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
30 <400> SEC ID n° 19
tacaaggcctg ccataagtga agaagc 26
35 <210> 20
<211> 25
<212> ADN
40 <213> *Homo sapiens*
<400> SEC ID n° 20
atcatcgta aacaatatcc gtctg 25
45 <210> 21
<211> 26
50 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> SEC ID n° 21
55 tcctctcatc agccatttgt ccttc 26
<210> 22
<211> 22
60 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> SEC ID n° 22
65 agttactaca cattttcat ag 22

ES 2 278 079 T3

<210> 23
<211> 20
<212> ADN
5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 23

10 ctctgctcac tctgcacctg 20

<210> 24
<211> 20
15 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 24

20 ccggtcacca tcaaaatagc 20

<210> 25
25 <211> 20
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

30 <400> SEC ID n° 25

atcaaccgct tctgttacgg 20

35 <210> 26
<211> 20
<212> ADN
40 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 26

45 atgcaacgac actgcttcac 20

<210> 27
<211> 20
50 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 27

55 tgccacctga gaaaggctac 20

<210> 28
60 <211> 20
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

65 <400> SEC ID n° 28

acagacagggc tcatccgact 20

ES 2 278 079 T3

<210> 29
<211> 20
<212> ADN
5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 29

10 cactacgacc caggcttcat 20

<210> 30
<211> 20
15 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 30

20 ctccgcagct tcttgcttag 20

<210> 31
25 <211> 20
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

30 <400> SEC ID n° 31

atccttcttc atctggctgc 20

35 <210> 32
<211> 20
<212> ADN
40 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 32

aattgggtgc ctgaggatcg 20

45 <210> 33
<211> 20
50 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 33

55 atagtgagcc ctccccacct 20

<210> 34
60 <211> 20
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

65 <400> SEC ID n° 34

aatgaacaga cccgcatttc 20

ES 2 278 079 T3

<210> 35
<211> 21
<212> ADN
5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 35

10 gatgccact ccagctacat c

21

<210> 36
<211> 16
15 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 36

20 gggcacggca atgacc

16

<210> 37
25 <211> 2932
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 37

	gctccgggcc gagggctgga ggatgcgttc cctggggtcc ggacttatga aaatatgcat	60
5	cagtttaata ctgtcttggaa attcatgaga tggaaagcata ggtcaaagct gtttgagaa	120
	aatcagaagt acagtttat cttagccacat cttggaggag tcgtaagaaa gcagtggag	180
10	ttgaagtcat tgtcaagtgc ttgcgttcc ttacaagaaa atctcactga atgatagtca	240
	ttaaattgg tgaagttagca agaccaatta ttaaaggtga cagtacacag gaaacattac	300
	aattgaacaa tgactcagct atacatttac atcagattat tgggagccctt ttttttcattc	360
15	atttctcggtt ttcaaggaca gaatctggat agtgcgttc atggcactgg gatgaaatca	420
	gactccgacc agaaaaagtc agaaaatgga gtaaccttag caccagagga taccttcctt	480
	tttttaaagt gctattgctc agggcactgt ccagatgatg ctattaataa cacatgcata	540
20	actaatggac attgcgttgc catcatagaa gaagatgacc agggagaaac cacattagct	600
	tcagggtgtt taaaatatga aggatctgtat ttcaaggatca aagattctcc aaaagcccag	660
	ctacgccccca caatagaatg ttgtccggacc aatttatgtt accagtatgg gcaacccaca	720
25	ctgccccctt ttgtcatagg tccgtttttt gatggcagca ttgcgttgc ggttttgc	780
	atttctatgg ctgtctgcat aatttgcgtatg atcatcttctt ccagctgtttt ttgttacaaa	840
	cattattgtca agagcatctc aagcagacgt ctttacaatc gtgatttgaa acaggatgaa	900
30	gcatttattt cagttggaga atcactaaaa gaccttattt accagtcaca aagttcttgt	960
	agtgggtctg gactacccctt attgggttcag cgaactattt ccaaacagat tcagatggc	1020
	ccggcagttt gtaaaggccg atatggagaa gtatggatgg gcaaatggcg tggcgaaaaa	1080
35	gtggcggtga aagtattttt taccactgaa gaagccagct ggtttcgaga aacagaaaatc	1140
	taccaaaactg tgctaattgcg ccatgaaaac atacttgggtt tcatacgccg agacattaaa	1200
	ggtacaggtt cctggactca gctcttattt attactgattt accatgaaaa tggatctctc	1260
40	tatgacttcc taaaatgtgc tacactggac accagagccc tgcttaattt ggcttattca	1320
	gctgcgttg gtctgtgcca cctgcacaca gaaattttagt gcacccaagg aaagccccca	1380
	attgctcatc gagacctaaa gagcaaaaac atcctcatca agaaaaatgg gagttgtgc	1440
45	attgctgacc tgggccttgc ttttttttcc aacagtgaca caaatgaagt tgatgtgccc	1500
	ttgaataccca ggggtggcac caaacgtac atggctcccg aagtgcgttca cgaaagcctg	1560
	aacaaaaacc acttccagcc ctacatcatg gctgacatctt acagcttcgg cctaatcatt	1620
50	tgggagatgg ctgtcggtt ttttttttttcc aacagtgaca caaatgaagt tgatgtgccc	1680
	tacaacatgg taccgatgtt ttttttttttcc aacagtgaca caaatgaagt tgatgtgccc	1740
	cgtttgcggc caatttgcgttcc taatcggtgg aacagtgtatg aatgtctacg agcagttttt	1800
55	aagctaatgt cagaatgttg ggcccaaat ccagcctcca gactcacagc attgagaattt	1860
	aagaagacgc ttgtcaagat ggttgcatttcc caagatgtaa aatctgtatg gttttttttt	1920
	cgaggagaa actcttagact gcaagaactg ttttttttttcc tggcatgggtt ggaatttagag	1980
60	tggataagg atgttttttttcc cttttttttttcc actacgtgtt cacaggctgc	2040
	taatatttttttcc ttttttttttcc actacgtgtt cacaggctgc	2100
	tttttttttttcc atggacagct tttttttttcc ttttttttttcc ttttttttttcc ttttttttttcc	2160

ES 2 278 079 T3

	tttttatgaa ctgcatacg acttcaatcc tgattagtgt ctccagtc aa gctctggta	2220
	ctgaattgcc tggcataaaa acgggtctt ctgtgaaagc ctttggaaaga taaatgagcg	2280
5	caggcaggat ggagaaaatag actttgcctt ttacctgaga cattcagttc gtttgattc	2340
	taccccccgtt aaacagccta tagatgtga tgggtttggg atactgctt ttttatgata	2400
10	gttgtccctg tggccttagt gatgtgtgtg tggctccatg cacatgcacg ccgggattcc	2460
	tctgctgcca tttgaattag aagaaaaataa tttatatgca tgcacaggaa gatattggtg	2520
	gccgggtggtt tggcgtttt aaaaatgcaat atctgaccaa gattcgccaa tctcatacaa	2580
15	gccatttact ttgcaagtga gatagcttcc ccaccagctt tttttttttaa catgaaagct	2640
	gatgccaagg cccaaaagaag tttaaagcat ctgtttttt ggactgtttt ccttcaacca	2700
	ccattttttt tgggttatt tttttgtca cggaaaagcat cctctccaaa gttggagctt	2760
20	ctattgcattt gaaccatgtt taaaaagaaa gcacttcttta ttgaagtgaa ttccctgcatt	2820
	tgtatagcaat gtaagtgcctt ataaccatgt tctatattct ttattctcag taacttttaa	2880
	aaggaaatgtt atttatatttt tgggtataat gtqctttatt tqcaaattcac cc	2932

25

<210> 38

<211> 532

³⁰ <212> PRT
<212> Humanism

<400> SEC ID n° 38

35 Met Thr Gln Leu Tyr Ile Tyr Ile Arg Leu Leu Gly Ala Tyr Leu Phe
 1 5 10 15
 Ile Ile Ser Arg Val Gln Gly Gln Asn Leu Asp Ser Met Leu His Gly
 20 25 30

40 Thr Gly Met Lys Ser Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ser Glu Asn Gly Val
 25 40 45

45 Thr Leu Ala Pro Glu Asp Thr Leu Pro Phe Leu Lys Cys Tyr Cys Ser
50 55 60

Gly His Cys Pro Asp Asp Ala Ile Asn Asn Thr Cys Ile Thr Asn Gly
65 70 75 80

His Cys Phe Ala Ile Ile Glu Glu Asp Asp Gln Gly Glu Thr Thr Leu
85 90 95

Ala Ser Gly Cys Met Lys Tyr Glu Gly Ser Asp Phe Gln Cys Lys Asp
 100 105 110

Ser Pro Lys Ala Gln Leu Arg Arg Thr Ile Glu Cys Cys Arg Thr Asn
115 120 125

60 Leu Cys Asn Gln Tyr Leu Gln Pro Thr Leu Pro Pro Val Val Ile Gly
130 135 140

ES 2 278 079 T3

	Pro Phe Phe Asp Gly Ser Ile Arg Trp Leu Val Leu Leu Ile Ser Met			
145	150	155	160	
5	Ala Val Cys Ile Ile Ala Met Ile Ile Phe Ser Ser Cys Phe Cys Tyr			
	165	170	175	
10	Lys His Tyr Cys Lys Ser Ile Ser Ser Arg Arg Arg Tyr Asn Arg Asp			
	180	185	190	
15	Leu Glu Gln Asp Glu Ala Phe Ile Pro Val Gly Glu Ser Leu Lys Asp			
	195	200	205	
20	Leu Ile Asp Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu Pro Leu			
	210	215	220	
25	Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Arg Gln Val			
	225	230	235	240
	Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg Gly Glu			
	245	250	255	
30	Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser Trp Phe			
	260	265	270	
35	Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu Asn Ile			
	275	280	285	
	Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp Thr Gln			
	290	295	300	
40	Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr Asp Phe			
	305	310	315	320
	Leu Lys Cys Ala Thr Leu Asp Thr Arg Ala Leu Leu Lys Leu Ala Tyr			
	325	330	335	
45	Ser Ala Ala Cys Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Tyr Gly Thr			
	340	345	350	
	Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys Asn Ile			
	355	360	365	
50	Leu Ile Lys Lys Asn Gly Ser Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly Leu Ala			
	370	375	380	
	Val Lys Phe Asn Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Val Pro Leu Asn Thr			
	385	390	395	400

55

60

65

ES 2 278 079 T3

Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Asp Glu Ser
405 410 415

5 Leu Asn Lys Asn His Phe Gln Pro Tyr Ile Met Ala Asp Ile Tyr Ser
420 425 430

Phe Gly Leu Ile Ile Trp Glu Met Ala Arg Arg Cys Ile Thr Gly Gly
435 440 445

Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Tyr Asn Met Val Pro Ser Asp
450 455 460

15 Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Val Val Cys Val Lys Arg Leu Arg
465 470 475 480

20 Pro Ile Val Ser Asn Arg Trp Asn Ser Asp Glu Cys Leu Arg Ala Val
485 490 495

Leu Lys Leu Met Ser Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser Arg Leu
500 505 510

25 Thr Ala Leu Arg Ile Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Val Glu Ser Gln
 515 520 525

30 Asp Val Lys Ile
530

<210> 39

35 <211> 2032

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

40 <400> SEC ID n° 39

cgcggggcgcq c qqaqtccggcq qgggccttcgcq qgacqcgqgc aqtqccqqaqa ccqcgqgcct 60

qtqaaaggaa aqqaqqatca tttcatqcct tqttqataaaa qqttcaqact tctqctqatt 180

cataaccatt tggctcttag ctatgacaag agaggaaaaca aaaagttaaa cttacaagcc 240

tgccataagt gagaagcaaaa cttccttgat aacatgcttt tgcaaggatgc aggaaaatta 300

aatgtggca ccaagaaaga ggatggtag agtacagccc ccaccccccgg tcccaaaggtc 360

ttqcqttqta aatqccacca ccattqtcca qaaqactcaq tcaacaatat ttqcaqcaca 420

gacggatatt gtttacgat gatagaagag gatgactctg ggttgcctgt ggtcacttct 480

ggtgccctag gactagaagg ctcagatttt cagtgtcgaa acactcccat tcctcatcaa 540

agaagatcaa ttgaatgctg cacagaaaagg aacgaatgtataaaagacct acaccctaca 600

ES 2 278 079 T3

	ctgcctccat tgaaaaacag agattttgtt gatggaccta tacaccacag ggctttactt	660
	atatactgtga ctgtctgttag tttgctcttg gtccttatca tattattttgc ttacttccgg	720
5	tataaaagac aagaaaaccag acctcgatac agcattgggt tagaacaggta tgaaaacttac	780
	atccctcctg gagaatccct gagagactta attgagcagt ctcagagctc aggaagtggaa	840
	tcaggcctcc ctctgtgtt ccaaaggact atagctaagc agattcagat ggtgaaacag	900
10	attggaaaag gtcgctatgg ggaagttgg atgggaaagt ggcgtggcga aaaggtagct	960
	gtgaaagtgt tcttcaccac agaggaagcc agctggttca gagagacaga aatatatcag	1020
	acagtgttga tgaggcatga aaacattttg ggtttcatgt ctgcagatata caaaggacaa	1080
15	gggtcctgga cccagttgtta cctaattcaca gactatcatg aaaatggttc cttttatgtat	1140
	tatctgaagt ccaccacct agacgttaaa tcaatgttga agttagccctt ctcttcgttc	1200
	agtggcttat gtcatttaca cacagaaaatc ttttagtactc aaggcaaaacc agcaattgcc	1260
20	catcgagatc tgaaaagtaa aaacattctg gtgaagaaaa atggaacttgc ctgtattgt	1320
	gacctgggcc tggctgttaa atttatttagt gatacaaattt gaaatggacat accacctaacc	1380
	actcgagtttgc acacccaaacg ctatatgcctt ccagaagtgt tggacgagag cttgaacaga	1440
25	aatcaattcc agtcttacat catggctgtac atgtatagtt ttggcttcat cttttggag	1500
	gttgcgtttaggaa gatgtgttac aggaggatata gtgaaagaat accagcttcc ttatcatgtac	1560
	ctagtgccttca gtgaccccttc ttatgaggac atgagggaga ttgtgtgtcat caagaagtta	1620
30	cgtccctcat tccccaaacccg gtggagcagt gatgagtgtc taaggcagat gggaaaactc	1680
	atgacagaat gctgggctca caatcctgca tcaaggctga cagccctgcg ggttaagaaaa	1740
	acacattgtcca aaatgtcaga gtcccaggac attaaactct gataggagag gaaaagtaag	1800
35	catctctgtca gaaagccaaac aggtactctt ctgtttgtgg gcagagcaaa agacatcaaa	1860
	taagcatcca cagtacaagc cttgaacatc gtctgttcc ccagtgggtt cagacccac	1920
	ctttcaggga gcgacctggg caaagacaga gaagctcccga aaggagagaga ttgtatccgtg	1980
40	tctgtttgtta ggcggagaaa ccgttgggttacttgc aatgatgtatc at	2032

<210> 40

45 <211> 502

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

50 <400> SEC ID n° 40

Met Leu Leu Arg Ser Ala Gly Lys Leu Asn Val Gly Thr Lys Lys Glu
1 5 10 15

55 Asp Gly Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val Leu Arg Cys
20 25 30

Lys Cys His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser
 60 35 40 45

ES 2 278 079 T3

	Thr Asp Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu			
50	55	60		
5	Pro Val Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln			
	65	70	75	80
10	Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys			
	85	90	95	
15	Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro			
	100	105	110	
20	Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Ala Leu			
	115	120	125	
25	Leu Ile Ser Val Thr Val Cys Ser Leu Leu Leu Val Leu Ile Ile Leu			
	130	135	140	
30	Phe Cys Tyr Phe Arg Tyr Lys Arg Gln Glu Thr Arg Pro Arg Tyr Ser			
	145	150	155	160
35	Ile Gly Leu Glu Gln Asp Glu Thr Tyr Ile Pro Pro Gly Glu Ser Leu			
	165	170	175	
40	Arg Asp Leu Ile Glu Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu			
	180	185	190	
45	Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Lys			
	195	200	205	
50	Gln Ile Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg			
	210	215	220	
55	Gly Glu Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser			
	225	230	235	240
60	Trp Phe Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu			
	245	250	255	
65	Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp			
	260	265	270	
	Thr Gln Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr			
	275	280	285	
	Asp Tyr Leu Lys Ser Thr Thr Leu Asp Ala Lys Ser Met Leu Lys Leu			
	290	295	300	
	Ala Tyr Ser Ser Val Ser Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Phe			
	305	310	315	320

ES 2 278 079 T3

Ser Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys
325 330 335

5 Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly
340 345 350

Leu Ala Val Lys Phe Ile Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Ile Pro Pro
355 360 365

10 Asn Thr Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Pro Pro Glu Val Leu Asp
370 375 380

15 Glu Ser Leu Asn Arg Asn His Phe Gln Ser Tyr Ile Met Ala Asp Met
385 390 395 400

Tyr Ser Phe Gly Leu Ile Leu Trp Glu Val Ala Arg Arg Cys Val Ser
405 410 415

20 Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr His Asp Leu Val Pro
 420 425 430

25 Ser Asp Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Ile Val Cys Ile Lys Lys
435 440 445

Leu Arg Pro Ser Phe Pro Asn Arg Trp Ser Ser Asp Glu Cys Leu Arg
450 455 460

30 Gln Met Gly Lys Leu Met Thr Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser
455 470 475 490

35 Arg Leu Thr Ala Leu Arg Val Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Ser Glu
485 490 495

Ser Gln Asp Ile Lys Leu
500

<210> 41

<211> 3611

45 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

50 <400> SEC ID n° 41

```

cgccccccga ccccggatcg aatccccgcc ctccgcaccc tggatatgtt ttctcccaga 60
cctggatatt ttttgatat cgtaaaacta cgagggaaat aatttggggg atttcttctt 120
ggctccctgc ttccccaca gacatgcctt ccgttggag ggccgcggca cccccgtccga 180
ggcgaaggaa cccccccagc cgcgaggggag agaaaatgaag ggaatttctg cagcggcatg 240
aaagctctgc agcttaggtcc tctcatcage catttgcctt ttcaaactgtt attgtgatac 300
gggcaggatc agtccacggg agagaagacg agcctcccg ctgttctcc gccggtctac 360
ttccccatatt tctttcttt gccctccctga ttcttggctg gcccagggt gacttccctcg 420
ctgcagcggc cctggcggtt qccttqgcta ccatqqacca tcctqctqqt cagcactqcg 480

```

ES 2 278 079 T3

	gctgcttcgc agaatcaaga acggctatgt gcgtttaaag atccgtatca gcaagacctt	540
5	ggataggtg agagtagaaat ctctcatgaa aatgggacaa tattatgctc gaaaggtagc	600
	acctgtatg gccttggga gaaatcaaaa gggacataa atcttgaaa acaaggatgt	660
	tggtctcaca ttggagatcc ccaagagtgt cactatgaag aatgtgttgt aactaccact	720
10	cctccctcaa ttcagaatgg aacataccgt ttctgctgtt gtagcacaga tttatgtaat	780
	gtcaacttta ctgagaattt tccacctcct gacacaacac cactcagtcc acctcattca	840
	ttaaccgag atgagacaat aatcattgct ttggcatcag tctctgtatt agctgtttg	900
15	atagttgcct tatgctttgg atacagaatg ttgacaggag accgtaaaca aggtcttcac	960
	agtatgaaca ttagggaggc agcagcatcc gaaccctctc ttgatctaga taatctgaaa	1020
20	ctgttggagc tgattggccg aggtcgatat ggagcagtat ataaaggctc cttggatgag	1080
	cgtccagttg ctgtaaaagt gtttccctt gcaaaccgtc agaattttat caacgaaaag	1140
	aacatttaca gagtgccctt gatggaacat gacaacattt cccgctttat agttggagat	1200
25	gagagagtca ctgcagatgg acgcattggaa tatttgcctt tgatggagta ctatccaat	1260
	ggatctttat gcaagtattt aagtctccac acaagtgact gggtaagctc ttgccgtctt	1320
30	gctcattctg ttactagagg actggcttat cttcacacag aattaccacg aggagatcat	1380
	tataaacctg caattccca tcgagattt aacagcagaa atgtcctagt gaaaaatgat	1440
	ggaacctgtg ttattagtga ctttgactg tccatgaggc tgactggaaa tagactggtg	1500
35	cggccagggg aggaagataa tgcagccata agcgaggttg gcactatcag atatatggca	1560
	ccagaagtgc tagaaggagc tgtgaacttgg agggactgtg aatcagctt gaaacaagta	1620
40	gacatgtatg ctcttggact aatctattgg gagatattt tgagatgtac agacctcttc	1680
	ccaggggaat ccgtaccaga gtaccagatg gctttcaga cagaggttgg aaaccatccc	1740
	acttttggagg atatgcaggt tctcggtctt agggaaaaac agagacccaa gttcccgaaa	1800
45	gcctggaaag aaaatagcct ggcagtgagg tcactcaagg agacaatcga agactgttgg	1860
	gaccaggatg cagaggctcg gcttactgca cagtgtgtc agggaaaggat ggctgaactt	1920
50	atgatgattt gggaaagaaa caaatctgtg agcccaacag tcaatccaat gtctactgct	1980
	atgcagaatg aacgcaacct gtcacataat aggcgtgtgc caaaaattgg tccttatcca	2040
	gattattttt ctcctctata cattgaagac tctatccatc atactgacag catcgtgaag	2100
55	aataatttcct ctgagcattc tatgtccagc acacctttga ctataggggaa aaaaaaccga	2160

60

65

ES 2 278 079 T3

	aattcaatta actatgaacg acagcaagca caagctcgaa tccccagccc tgaaacaagt	2220
5	gtcaccagcc tctccaccaa cacaacaacc acaaacacca caggactcac gccaaagtact	2280
	ggcatgacta ctatatctga gatgccatac ccagatgaaa caaatctgca taccacaaaat	2340
	gttgcacagt caattggcc aaccctgtc tgcttacagc tgacagaaga agacttgaa	2400
10	accaacaagg tagacccaaa agaagttgat aagaacctca aggaaagctc tgatgagaat	2460
	ctcatggagc actctcttaa acagttcagt ggcccgagacc cactgagcag tactagttct	2520
15	agcttgctt acccactcat aaaacttgca gtagaagcaa ctggacagca ggacttcaca	2580
	cagactgcaa atggccaaggc atgttgatt cctgatgttc tgcctactca gatctatcct	2640
	ctccccaaac agcagaacct tcccaagaga cctactagtt tgcccttgaa cacaaaaat	2700
20	tcaacaaaag agccccggct aaaatttggc agcaaggcaca aatcaaactt gaaacaagtc	2760
	gaaaactggag ttgccaagat gaatacaatc aatgcagcag aacctcatgt ggtgacagtc	2820
	accatgaatg gtgtggcagg tagaaaccac agtgttaact cccatgctgc cacaacccaa	2880
25	tatgccaatg ggacagtact atctggccaa acaaccaaca tagtgacaca tagggccaa	2940
	gaaatgttgc agaatcagtt tattggtag gacacccggc tgaatattaa ttccagtcct	3000
30	gatgagcatg agcctttact gagacgagag caacaagctg gccatgatga aggtgttctg	3060
	gatcgtcttg tggacaggag ggaacggcca cttagaggtg gccaactaa ttccaataac	3120
	aacaacagca atccatgttc agaacaagat gttctgcac aggggttcc aagcacagca	3180
35	gcagatcctg ggcacatcaaa gcccagaaga gcacagaggc ctaattctct ggatcttca	3240
	gccacaaatg tcctggatgg cagcagtata cagataggtg agtcaacaca agatggaaaa	3300
40	tcaggatcag gtgaaaagat caagaaacgt gtgaaaactc cctattctct taagcggtgg	3360
	cgccccctcca cctgggtcat ctccactgaa tcgctggact gtgaagtcaa caataatggc	3420
	agtaacaggg cagttcattc caaatccagc actgctgtt accttgcaga aggaggcact	3480
45	gctacaacca tggtgtctaa agatatacgtt atgaactgtc tgtgaaatgt tttcaagcct	3540
	atggagtgaa attatttttt gcatcattt aacatgcaga agatgtttaa aaataaaaaaa	3600
50	aaaactgttt t	3611

<210> 42

55 <211> 1038

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 42

5	Met Thr Ser Ser Leu Gln Arg Pro Trp Arg Val Pro Trp Leu Pro Trp 1 5 10 15
10	Thr Ile Leu Leu Val Ser Thr Ala Ala Ala Ser Gln Asn Gln Glu Arg 20 25 30
15	Leu Cys Ala Phe Lys Asp Pro Tyr Gln Gln Asp Leu Gly Ile Gly Glu 35 40 45 Ser Arg Ile Ser His Glu Asn Gly Thr Ile Leu Cys Ser Lys Gly Ser 50 55 60
20	Thr Cys Tyr Gly Leu Trp Glu Lys Ser Lys Gly Asp Ile Asn Leu Val 65 70 75 80
25	Lys Gln Gly Cys Trp Ser His Ile Gly Asp Pro Gln Glu Cys His Tyr 85 90 95
30	Glu Glu Cys Val Val Thr Thr Pro Pro Ser Ile Gln Asn Gly Thr 100 105 110
35	Tyr Arg Phe Cys Cys Cys Ser Thr Asp Leu Cys Asn Val Asn Phe Thr 115 120 125
40	Glu Asn Phe Pro Pro Pro Asp Thr Thr Pro Leu Ser Pro Pro His Ser 130 135 140
45	Phe Asn Arg Asp Glu Thr Ile Ile Ile Ala Leu Ala Ser Val Ser Val 145 150 155 160
50	Leu Ala Val Leu Ile Val Ala Leu Cys Phe Gly Tyr Arg Met Leu Thr 165 170 175 Gly Asp Arg Lys Gln Gly Leu His Ser Met Asn Met Met Glu Ala Ala 180 185 190
55	Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asp Leu Asp Asn Leu Lys Leu Leu Glu Leu 195 200 205
60	Ile Gly Arg Gly Arg Tyr Gly Ala Val Tyr Lys Gly Ser Leu Asp Glu 210 215 220
65	Arg Pro Val Ala Val Lys Val Phe Ser Phe Ala Asn Arg Gln Asn Phe 225 230 235 240 Ile Asn Glu Lys Asn Ile Tyr Arg Val Pro Leu Met Glu His Asp Asn 245 250 255
70	Ile Ala Arg Phe Ile Val Gly Asp Glu Arg Val Thr Ala Asp Gly Arg 260 265 270
75	Met Glu Tyr Leu Leu Val Met Glu Tyr Tyr Pro Asn Gly Ser Leu Cys 275 280 285

ES 2 278 079 T3

Lys Tyr Leu Ser Leu His Thr Ser Asp Trp Val Ser Ser Cys Arg Leu
 290 295 300

5 Ala His Ser Val Thr Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His Thr Glu Leu Pro
 305 310 315 320

Arg Gly Asp His Tyr Lys Pro Ala Ile Ser His Arg Asp Leu Asn Ser
 325 330 335

10 Arg Asn Val Leu Val Lys Asn Asp Gly Thr Cys Val Ile Ser Asp Phe
 340 345 350

Gly Leu Ser Met Arg Leu Thr Gly Asn Arg Leu Val Arg Pro Gly Glu
 355 360 365

15 Glu Asp Asn Ala Ala Ile Ser Glu Val Gly Thr Ile Arg Tyr Met Ala
 370 375 380

20 Pro Glu Val Leu Glu Gly Ala Val Asn Leu Arg Asp Cys Glu Ser Ala
 385 390 395 400

Leu Lys Gln Val Asp Met Tyr Ala Leu Gly Leu Ile Tyr Trp Glu Ile
 405 410 415

25 Phe Met Arg Cys Thr Asp Leu Phe Pro Gly Glu Ser Val Pro Glu Tyr
 420 425 430

30 Gln Met Ala Phe Gln Thr Glu Val Gly Asn His Pro Thr Phe Glu Asp
 435 440 445

35 Met Gln Val Leu Val Ser Arg Glu Lys Gln Arg Pro Lys Phe Pro Glu
 450 455 460

Ala Trp Lys Glu Asn Ser Leu Ala Val Arg Ser Leu Lys Glu Thr Ile
 465 470 475 480

40 Glu Asp Cys Trp Asp Gln Asp Ala Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys
 485 490 495

45 Ala Glu Glu Arg Met Ala Glu Leu Met Met Ile Trp Glu Arg Asn Lys
 500 505 510

Ser Val Ser Pro Thr Val Asn Pro Met Ser Thr Ala Met Gln Asn Glu
 515 520 525

50 Arg Asn Leu Ser His Asn Arg Arg Val Pro Lys Ile Gly Pro Tyr Pro
 530 535 540

Asp Tyr Ser Ser Ser Tyr Ile Glu Asp Ser Ile His His Thr Asp
 545 550 555 560

55 Ser Ile Val Lys Asn Ile Ser Ser Glu His Ser Met Ser Ser Thr Pro
 565 570 575

Leu Thr Ile Gly Glu Lys Asn Arg Asn Ser Ile Asn Tyr Glu Arg Gln
 580 585 590

60 Gln Ala Gln Ala Arg Ile Pro Ser Pro Glu Thr Ser Val Thr Ser Leu
 595 600 605

ES 2 278 079 T3

Ser Thr Asn Thr Thr Thr Asn Thr Thr Gly Leu Thr Pro Ser Thr
 610 615 620

5 Gly Met Thr Thr Ile Ser Glu Met Pro Tyr Pro Asp Glu Thr Asn Leu
 625 630 635 640

His Thr Thr Asn Val Ala Gln Ser Ile Gly Pro Thr Pro Val Cys Leu
 10 645 650 655

Gln Leu Thr Glu Glu Asp Leu Glu Thr Asn Lys Leu Asp Pro Lys Glu
 660 665 670

15 Val Asp Lys Asn Leu Lys Glu Ser Ser Asp Glu Asn Leu Met Glu His
 675 680 685

20 Ser Leu Lys Gln Phe Ser Gly Pro Asp Pro Leu Ser Ser Thr Ser Ser
 690 695 700

Ser Leu Leu Tyr Pro Leu Ile Lys Leu Ala Val Glu Ala Thr Gly Gln
 25 705 710 715 720

Gln Asp Phe Thr Gln Thr Ala Asn Gly Gln Ala Cys Leu Ile Pro Asp
 725 730 735

30 Val Leu Pro Thr Gln Ile Tyr Pro Leu Pro Lys Gln Gln Asn Leu Pro
 740 745 750

Lys Arg Pro Thr Ser Leu Pro Leu Asn Thr Lys Asn Ser Thr Lys Glu
 35 755 760 765

Pro Arg Leu Lys Phe Gly Ser Lys His Ser Asn Leu Lys Gln Val
 770 775 780

40 Glu Thr Gly Val Ala Lys Met Asn Thr Ile Asn Ala Ala Glu Pro His
 785 790 795 800

Val Val Thr Val Thr Met Asn Gly Val Ala Gly Arg Asn His Ser Val
 45 805 810 815

Asn Ser His Ala Ala Thr Thr Gln Tyr Ala Asn Gly Thr Val Leu Ser
 820 825 830

Gly Gln Thr Thr Asn Ile Val Thr His Arg Ala Gln Glu Met Leu Gln
 50 835 840 845

Asn Gln Phe Ile Gly Glu Asp Thr Arg Leu Asn Ile Asn Ser Ser Pro
 850 855 860

55 Asp Glu His Glu Pro Leu Leu Arg Arg Glu Gln Gln Ala Gly His Asp
 865 870 875 880

Glu Gly Val Leu Asp Arg Leu Val Asp Arg Arg Glu Arg Pro Leu Glu
 60 885 890 895

ES 2 278 079 T3

Gly Gly Arg Thr Asn Ser Asn Asn Asn Ser Asn Pro Cys Ser Glu
 900 905 910

5 Gln Asp Val Leu Ala Gln Gly Val Pro Ser Thr Ala Ala Asp Pro Gly
 915 920 925

10 Pro Ser Lys Pro Arg Arg Ala Gln Arg Pro Asn Ser Leu Asp Leu Ser
 930 935 940

Ala Thr Asn Val Leu Asp Gly Ser Ser Ile Gln Ile Gly Glu Ser Thr
 945 950 955 960

15 Gln Asp Gly Lys Ser Gly Ser Gly Glu Lys Ile Lys Lys Arg Val Lys
 965 970 975

20 Thr Pro Tyr Ser Leu Lys Arg Trp Arg Pro Ser Thr Trp Val Ile Ser
 980 985 990

Thr Glu Ser Leu Asp Cys Glu Val Asn Asn Asn Gly Ser Asn Arg Ala
 995 1000 1005

25 Val His Ser Lys Ser Ser Thr Ala Val Tyr Leu Ala Glu Gly Gly
 1010 1015 1020

30 Thr Ala Thr Thr Met Val Ser Lys Asp Ile Gly Met Asn Cys Leu
 1025 1030 1035

<210> 43

35 <211> 3561

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

40 <400> SEC ID n° 43

45	ccggggtcag cggccgccccg cccgcgtccc tccccggccgc tcctcccgcc cggccggccc 60
	cggcgccgac tctgcggcccg cccgacgagc ccctcgccgc actgccccgg cccccggcccc 120
	ggccccggcc ccctcccgcc gcacccggccc cggccggccc ctccggccctc cgcaactcccg 180
	cctccctccc tccggcccgct cccgcgcctt cctccctccc tcctccccag ctgtccccgtt 240
50	cgcgtcatgc cgagccctccc ggccccggccg gccccgtcgc tgctccctcgg gctgctgctg 300
	ctcggctccc ggccggccccg cggccgcggc cccgagcccc cctgtgtgcc catccgttct 360
	gagaaggagc cgctgcggct tggggagagc gcaaggctgca ctttcggccgg gaaggcttat 420
55	gccttggacg agacgtggca cccggaccta ggggagccat tcgggggtgat gctgtgcgtg 480
	ctgtgctgcct gcgaggcgac agggacattt agggccagag agatgaagta gcttgtctag 540
	ggtcacgcac ttccctcgtt ggggtcgccg taccaggggc cctggcaggc tcagctgcaa 600
60	gaacatcaa ccagagtgcc caaccccgcc ctgtgggcag cccgcgcage tgccgggaca 660
	ctgtgtccac acctgcggccc aggagcgac cagttcggag cggcagccga gggccctgtc 720
	cttcgagttat ccgcgggacc cggagcatcg cagttatacg gaccgcgggg agccaggcgc 780

ES 2 278 079 T3

	tgaggagcgg gcccgtggtg acggccacac ggacttcgtg gcgcgtgtga cagggccgag	840
5	gtcgaggcg gtggcacgag cccgagtcgc gctgtgcgc tctagcctcc gcttccttat	900
	ctccctacagg cggtctggacc gcccattacag gatccgccttc tcagactcca atggcagtgt	960
	cctgtttgag caccctgcag cccccaccca agatggcctg gtctgtgggg tgtggccggc	1020
10	agtgcctcgg ttgtctctgc ggctccttag ggcagaacag ctgcattgtgg cacttgtgac	1080
	actcaactcac ctttcagggg aggtctgggg gcctctcatc cggtccacgggg ccctggctgc	1140
	agagacccctc agtgcctatcc tgactctaga aggccccca cagcaggcg tagggggcat	1200
	caccctgcctc actctcagtg acacagagga ctccattgtat ttttgcgtgc tcttccgagg	1260
15	gctgtggaa cccaggagtg gggattctac accaggggca gctactgcga gaacttcagg	1320
	ccaatgtctc agccccaggaa ccaggctttg ctgaggtgct gcccaacctg acagtccagg	1380
	agatggactg gctgggtgctg gggagactgc agatggccct ggagtgggca ggcaggccag	1440
20	ggctgcgtcat cagtggacac attgctgcca ggaagagctg cgacgtcctg caaagtgtcc	1500
	tttgtgggc tgatgcctg atcccagtcc agacgggtgc tgccggctca gccagcctca	1560
	cgctgcttagg aaatggctcc ctgatctatc aggtgcattt ggttagggaca agcagtggagg	1620
25	tggtggccat gacactggag accaagcctc agcggaggga tcagcgcact gtcctgtgcc	1680
	acatggctgg actccagcca ggaggacaca cggccgtggg tatctgcctt gggctgggtg	1740
	ccccqqqqqc tcataatqctq ctqcaqaatq agctttctt gaacgtgggc accaaggact	1800
	tcccaagacgg agagcttcgg gggcacgtgg ctgccttgcc tatactgtggg catagctccc	1860
30	gccatgacac gctgccccgtg cccctagcag gagccctggt getacccctt gtgaagagcc	1920
	aagcagcagg gcacgcctgg ctttccttgg atacccactg tcacctgcac tatgaagtgc	1980
	tgctggctgg gcttgggtggc tcagaacaag gcactgtcac tgcccacctc cttggccctc	2040
35	ctggAACGCC AGGGCCCTGG CGGCTGTGA AGGGATTCTA TGGCTCAGAG GCCCAGGGTG	2100
	tggtaagga cctggagccg gaactgtgc ggcacctggc aaaaggcatg gctccctga	2160
	tgatcaccac caagggttagc cccagagggg agctccgagg gcaggtgcac atagccaacc	2220
40	aatgtgaggt tggcgactg cgcctggagg cggccggggc cgagggggtg cgggcgtctgg	2280
	gggcctccgga tacagcctct gctgcgcgc ctgtggtgcc tggctcccg gcccattgcgc	2340
	ccgcAAACCC TGGTGGTCCT GGGCGGCCCA GAGACCCCAA CACATGCTTC TTCGAGGGGC	2400
45	agcagcggccc ccacggggct cgctggcgcc ccaactacga cccgtctgc tcactctgca	2460
	cctgccagag acgaacgggtg atctgtgacc cgggtgggtg cccaccggcc agctgcccac	2520
	acccgggtca ggctcccgac cagtgtgcc ctgtttgcce tgagaaacaa gatgtcagag	2580
50	acttgcagg gctgccaagg agccgggacc caggagaggg ctgtatgtt gatggtacc	2640
	ggagctggcg ggcagcgggt acgcgggtggc accccgttgtt gcccccttt ggcttaatta	2700
55	agtgtgtgt ctgcacctgc aagggggca ctggagaggt gcactgtgag aaggtgcagt	2760
	gtccccggct ggctgtgcc cagcctgtgc gtgtcaaccc caccgactgc tgcaaacagt	2820
	gtccagtgaaa gtcggggggcc cacccccaggc tgggggaccc catgcaggct gatggggcccc	2880

60

65

ES 2 278 079 T3

	ggggctgccc	ttttgctggg	cagtggtcc	cagagagtca	gagctggcac	ccctcagtgc	2940
5	ccccctttgg	agagatgagc	tgtatcacct	gcagatgtgg	ggcaggggtg	cctcactgtg	3000
	agcgggatga	ctgttcactg	ccactgtcct	gtggctcggg	gaaggagagt	cgatgctgtt	3060
	cccgctgcac	ggcccaccgg	cggccagccc	cagagaccag	aactgatcca	gagctggaga	3120
10	aagaagccga	aggctcttag	ggagcagcca	gaggggcaag	tgaccaagag	gatggggcct	3180
	gagctgggga	aggggtggca	tcgaggacct	tcttgcattc	tcctgtggga	agcccagtgc	3240
	ctttgtcccc	ctgtcctgcc	tctactccca	cccccaactac	ctctggaaac	cacagctcca	3300
15	caagggggag	aggcagctgg	gccagaccga	ggtcacagcc	actccaagtc	ctgcacctgcc	3360
	accctcgccc	tctgtcctgg	aagccccacc	ccttcctcc	tgtacataat	gtcactggct	3420
	tgttgggatt	ttaatttat	cttcaacttag	caccaaggc	ccccgacact	ccactcctgc	3480
20	tgcccccgtag	ctgagcagag	tcattattgg	agagtttgt	atttattaaa	acatttcttt	3540
	ttcagtcaaa	aaaaaaaaaa	a				3561

25 <210> 44
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> SEC ID n° 44

35	Met Pro Ser Leu Pro Ala Pro Pro Ala Pro Leu Leu Leu Gly Leu						
	1	5	10	15			
	Leu Leu Leu Gly Ser Arg Pro Ala Arg Gly Ala Gly Pro Glu Pro Pro						
	20	25	30				
40	Val Leu Pro Ile Arg Ser Glu Lys Glu Pro Leu Pro Val Arg Gly Ala						
	35	40	45				
45	Ala Gly Cys Thr Phe Gly Gly Lys Val Tyr Ala Leu Asp Glu Thr Trp						
	50	55	60				
	His Pro Asp Leu Gly Glu Pro Phe Gly Val Met Arg Cys Val Leu Cys						
	65	70	75	80			
50	Ala Cys Glu Ala Thr Gly Thr Leu Arg Pro Arg Glu Met Lys						
	85	90					

55 <210> 45
 <211> 4049
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 45

	gcggccgcac tcagcgccac gcgtcgaaag cgcaggcccc gaggaccgcg cgcactgaca	60
5	gtatgagccg cacagcctac acggtgggag ccctgtttct cctttgggg accctgtgc	120
	cggctgtga agggaaaaag aaagggtccc aaggtgccat ccccccggca gacaaggccc	180
10	agcacaaatga ctcaagagcag actcgatgc cccagcagcc tggctccagg aaccgggggc	240
	ggggccaagg gcggggcaact gccatggccg gggaggaggt gctggagtcc agccaagagg	300
	ccctgtcatgt gacggagcgc aaatacctga agcgagactg gtgaaaacc cagccgtta	360
15	agcagaccat ccacgaggaa ggctgcaaca gtcgcaccat catcaaccgc ttctgttacg	420
	gccagtgcaa ctcttctac atccccaggc acatccggaa ggaggaaggt ttctttcagt	480
	cctgtctttt ctgcaagccc aagaaattca ctaccatgtat ggtcacactc aactgcctg	540
20	aactacagcc acctaccaag aagaagagag tcacacgtgt gaagcagtgt cgttgcata	600
	ccatcgattt ggattaagcc aaatccaggt gcacccagca tgccttagga atgcagcccc	660
	aggaagtccc agacctaataa caaccagatt ttacttgcc ttaaacctag aggccagaag	720
25	aaccccccage tgcctctgg caggagcctg ttgtgcgtt gttcgtgtgc atgagtgtgg	780
	atgggtgcct gtgggtgttt ttagacacca gagaaaaacac agtctctgct agagagcact	840
	cccttatgg taaacatatac tgctttatg gggatgtacc agaaacccac ctcaccccg	900
30	ctcacatcta aaggggcggg gccgtggctt gttctgact ttgtgtttt gtccctcct	960
	ggggaccaga atctctttt ggaatgaatg ttcatggaaag aggctctctt gaggcaaga	1020
	gacctttt agtgcgtcat tcgacatggaa aagtccttt taacctgtgc ttgcattc	1080
	ctttctctt ctctctcaca atccatctt tcttaagttt atagtacta tgcgttca	1140
35	atctcttgtt tgccaagggtt cctaaattaa ttcaacttac catgtgcaaa atgttttca	1200
	ttttgtgaag accctccaga ctctgggaga ggctgggtg ggcaaggaca agcaggatag	1260
	tggagtgaga aagggagggt ggagggtgag gccaaatcag gtccagcaaa agtcagtagg	1320
40	gacattgcag aagcttggaaa ggccaataacc agaacacagg ctgatgtttc tgagaaagtc	1380
	ttttcttagt atttaacaga acccaagtga acagaggaga aatgagattt ccagaaagt	1440
	attnactttt ggcgttgcaa tctgctcaaa cctaacaacca aactgaaaac ataaatact	1500
45	accactccta tggcgacc caagcaagtt agctaaacca aaccaactcc tctgtttgt	1560
	ccctcagggtt gaaaagagag gtagttttaga actctctgca taggggtggg attaatcaa	1620
	aaacckcaga ggctgaaatt cctaatacct ttcccttatac gtggttatag tcagctcatt	1680
50	tccatccac tatttccat aatgcttctg agagccacta acttgattga taaagatct	1740
	gcctctgtcg agtgcgttcc acagtaagtc taaagatgar agatgtttagg gactactctg	1800
	tttttagcaag aratattktg ggggtctttt tgttttactt attgtcagga gattgggcta	1860
55	ragagaagac gacgagagta agggaaaataaa gggrattgcc tctggctaga gagtaagtt	1920
	ggtgttaata cctggtagaa atgtaaaggta tatgacctcc tttttttat gtgtcaactg	1980
	aggatctgag gggaccctgt taggagagca tagcatcatg atgtatttagc tggcatctg	2040
60	ctactggttt gatggacata actattgtaa ctattcagta ttactggta ggcactgtcc	2100
	tctgattaaa ctggcctac tggcaatggc tacttaggt tgcataagg gccaaagtgc	2160
	agggtgggtg aactttattt tactttggat ttggtaacc tgtttttttcc aagcctgagg	2220

ES 2 278 079 T3

	ttttatatac aaactccctg aatactctt ttgccttgta tcttcctcagc ctccctagcca	2280
5	agtccatatgt aatatggaaa acaaacaactg cagacttgag attcagtgc cgatcaaggc tctggcattc agagaaccct tgcaactcga gaagctgttt ttatccgtt ttgttttga	2340 2400
10	tccagtgctc tccccatctaa caactaaaca ggagccattt caaggcggga gatattttaa acacccaaaa tgggggtct gatttcaaa cttttaact cactactgtat gattctcacg	2460 2520
15	ctaggcataat ttgtccaaac acatagtg tgggtttgt atacactgtat tgaccccacc ccaaatctt gtattgtcca cattctccaa caataaagca cagagtggat ttaattaagc	2580 2640
20	acacaaatgc taaggcagaa ttttgggtt gggagagaag aaaaggaaa gaagctgaaa atgtaaaacc acaccaggaa ggaaaaatga cattcagaac cagcaaacac tgaatttctc	2700 2760
25	ttgttgtttt aactctgcca caagaatgca atttcgtttaa tggagatgac ttaagttggc agcagtaatc ttcttttagg agcttgc accatcttgc acataagtgc agatggct	2820 2880
30	caagtaaaga gaatttcctc aacactaact tcactggat aatcagcagc gtaactaccc taaaagcata tcactagcca aagagggaaa tatctgttct tcttactgtg cctatattaa	2940 3000
35	gactagtaca aatgtgggt gtcttccaac ttccattgaa aatgccatat ctataccata ttttattcga gtcactgatg atgtaatgat atatttttt attattatag tagaatattt	3060 3120
40	ttatggcaag atatgtgg tcttgcattt acctattaaa ataatgccaac acacccaaata tgaattttat gatgtacact ttgtgttgg cattaaaaga aaaaacaca catcctggaa	3180 3240
45	gtctgttaatgt tggttttgt tactgttaggt ctccaaagtt aagagtgtaa gtggaaaatc tgaggagag gataatttcc actgtgttgg aatgtaatag taaaatgaaa agttatggtt	3300 3360
50	atttaatgta attattactt caaatccctt ggtcactgtg atttcaagca tggttttttt	3420
	ttcccttta tatgacttcc tctgagttgg gcggaaaaga agctgacaca ccgtatgttg	3480
	ttagagtctt ttatctggc agggggaaaaca aaatcttgc acagctgaac atgtttccct	3540
	gagtcagtgc ctgaatctt atttttaaa ttgaatgttc cttaaaggaa aacatttcta	3600
	aagcaatatt aagaaagact taaaatgtt aatggaaaacttacgtatgc atgtatacaa	3660
	acgaatagca gataatgatg actagttcac acataaaagtc cttttaaaggaa gaaaatctaa	3720
	aatgaaaagt ggataaaacag aacatttata agtgcatttgc taatgcctaa gagtggaaagt	3780
	agttcttatttgc acattccctca agatattttaa tatcaactgc attatgtatt atgtctgctt	3840
	aaatcatttta aaaacggcaa agaatttat agactatgag gtacccctgt gtgttagggagg	3900
	atgaaagggg agttgatagt ctcataaaac taatggct tcaagttca tgaatctgtat	3960
	actagaattt aatttcacc ccaataatgt tctatatacg ctttgctaaa gagcaactaa	4020
	taaattaaac ctatttttcc aaaaaaaaaaa	4049

<210> 46

55 <211> 184

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 46

5	Met Ser Arg Thr Ala Tyr Thr Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly 1 5 10 15 Thr Leu Leu Pro Ala Ala Glu Gly Lys Lys Lys Gly Ser Gln Gly Ala 20 25 30
10	Ile Pro Pro Pro Asp Lys Ala Gln His Asn Asp Ser Glu Gln Thr Gln 35 40 45
15	Ser Pro Gln Gln Pro Gly Ser Arg Asn Arg Gly Arg Gly Gln Gly Arg 50 55 60
20	Gly Thr Ala Met Pro Gly Glu Glu Val Leu Glu Ser Ser Gln Glu Ala 65 70 75 80
25	Leu His Val Thr Glu Arg Lys Tyr Leu Lys Arg Asp Trp Cys Lys Thr 85 90 95
30	Gln Pro Leu Lys Gln Thr Ile His Glu Glu Gly Cys Asn Ser Arg Thr 100 105 110 Ile Ile Asn Arg Phe Cys Tyr Gly Gln Cys Asn Ser Phe Tyr Ile Pro 115 120 125
35	Arg His Ile Arg Lys Glu Glu Gly Ser Phe Gln Ser Cys Ser Phe Cys 130 135 140
40	Lys Pro Lys Lys Phe Thr Thr Met Met Val Thr Leu Asn Cys Pro Glu 145 150 155 160 Leu Gln Pro Pro Thr Lys Lys Lys Arg Val Thr Arg Val Lys Gln Cys 165 170 175
	Arg Cys Ile Ser Ile Asp Leu Asp 180

<210> 47

<211> 1386

45 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 47

50	gctcctcgcc cccgcgttc ccccaggatg gtccgcgcga ggcaccagcc gggtgggctt 60. tgcctctgc tgctgtgtct ctgccatgtc atggaggacc gcagtgccta ggctggaaac 120 tgctggctcc gtcagcgaa gaacggccgc tgccaggccc tgcataagac cgaactgagc 180 aaggaggagt gctgcagcac cggccggctg agcacctcgt ggacccgagga ggacgtgaat 240 gacaacacac tcttcaagtg gatgatttc aacgggggcg cccccaactg catccccctgt 300 aaagaaacgt gtgagaacgt ggactgtgga cctggaaaaa aatgccaat gaacaagaag 360 aacaaccccc gctgcgtctg cggccggat tgcattcaaca tcacctggaa gggccagtc 420 tgccggctgg atggaaaaac ctaccgcaat gaatgtgcac tcctaaaggc aagatgtaaa 480 gagcagccag aactggaagt ccagttccaa ggcagatgtt aaaagacttg tggatgtt 540 ttctgtccag gcagctccac atgtgtggtg gaccagatcca ataatgccta ctgtgtgacc 600
----	---

ES 2 278 079 T3

	tgtatcgga ttggccaga gcctgcttcc tctgagcaat atctctgtgg gaatgatgga	660
	gtcacctact ccagtgcctg ccacctgaga aaggctacct gcctgctggg cagatctatt	720
5	ggatttagcct atgagggaaa gtgtatccaa gcaaagtcct gtgaagatata ccagtgcact	780
	ggtggaaaaa aatgtttatg ggatttcaag gttggagag gccgggtgttc cctctgtat	840
	gagctgtgcc ctgacagtaa gtggatgag cctgtctgtc ccagtgacaa tgccacttat	900
10	gccagcgagt gtgcatgaa ggaagctgcc tgctcctcag gtgtctact ggaagtaaag	960
	cactccggat cttgcaactg aatctgccccg taaaacctga gccattgatt cttcagaact	1020
	ttctgcagtt ttgtacttca tagattatgc tttaaaaat ttttttaac ttattgcata	1080
15	acagcagatg ccaaaaacaaa aaaaagcatc tcactgcaag tcacataaaa atgcaacgct	1140
	gtaatatggc tgtatcagag ggctttgaaa acatacactg agctgcttc gcgtgttgt	1200
	tgtccgtatt taaacaacag ctccccgtta ttccccccatc tagccatttc ggaagacacc	1260
20	gaggaagagg aggaagatgta agaccaggac tacagtttc ctatatcttc tattcttagag	1320
	tggtaaactc tctataagtg ttcagtgttc acatagcctt tgtgaaaaaaaaaaaaaaaaa	1380
	aaaaaaaa	1386

25

<210> 48

<211> 317

30 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 48

35

Met Val Arg Ala Arg His Gln Pro Gly Gly Leu Cys Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

40 Leu Leu Cys Gln Phe Met Glu Asp Arg Ser Ala Gln Ala Gly Asn Cys
20 25 30

Trp Leu Arg Gln Ala Lys Asn Gly Arg Cys Gln Val Leu Tyr Lys Thr
35 40 45

45 Glu Leu Ser Lys Glu Glu Cys Cys Ser Thr Gly Arg Leu Ser Thr Ser
50 55 60

50 Trp Thr Glu Glu Asp Val Asn Asp Asn Thr Leu Phe Lys Trp Met Ile
 65 70 75 80

Phe Asn Gly Gly Ala Pro Asn Cys Ile Pro Cys Lys Glu Thr Cys Glu
 85 90 95

55 Asn Val Asp Cys Gly Pro Gly Lys Lys Cys Arg Met Asn Lys Lys Asn
100 105 110

Lys Pro Arg Cys Val Cys Ala Pro Asp Cys Ser Asn Ile Thr Trp Lys
 115 120 125

Gly Pro Val Cys Gly Leu Asp Gly Lys Thr Tyr Arg Asn Glu Cys Ala
130 135 140

65

ES 2 278 079 T3

	Leu Leu Lys Ala Arg Cys Lys Glu Gln Pro Glu Leu Glu Val Gln Tyr	
	145 150 155 160	
5	Gln Gly Arg Cys Lys Lys Thr Cys Arg Asp Val Phe Cys Pro Gly Ser	
	165 170 175	
10	Ser Thr Cys Val Val Asp Gln Thr Asn Asn Ala Tyr Cys Val Thr Cys	
	180 185 190	
	Asn Arg Ile Cys Pro Glu Pro Ala Ser Ser Glu Gln Tyr Leu Cys Gly	
	195 200 205	
15	Asn Asp Gly Val Thr Tyr Ser Ser Ala Cys His Leu Arg Lys Ala Thr	
	210 215 220	
20	Cys Leu Leu Gly Arg Ser Ile Gly Leu Ala Tyr Glu Gly Lys Cys Ile	
	225 230 235 240	
	Lys Ala Lys Ser Cys Glu Asp Ile Gln Cys Thr Gly Gly Lys Lys Cys	
	245 250 255	
25	Leu Trp Asp Phe Lys Val Gly Arg Gly Arg Cys Ser Leu Cys Asp Glu	
	260 265 270	
	Leu Cys Pro Asp Ser Lys Ser Asp Glu Pro Val Cys Ala Ser Asp Asn	
	275 280 285	
30	Ala Thr Tyr Ala Ser Glu Cys Ala Met Lys Glu Ala Ala Cys Ser Ser	
	290 295 300	
35	Gly Val Leu Leu Glu Val Lys His Ser Gly Ser Cys Asn	
	305 310 315	
	<210> 49	
	<211> 699	
40	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> SEC ID n° 49	
45	atggagcgct gccccagcct aggggtcacc ctctacgccc tggtggtggt cctggggctg 60	
	cggggcgacac cggccggcgg ccagcaactat ctccacatcc gcccggcacc cagcgacaac 120	
50	ctgccccctgg tggacacctat cgaacaccca gacccatatct ttgaccccaa ggaaaaggat 180	
	ctgaacgaga cgctgctgca ctcgctgctc gggggccact acgaccccagg cttcatggcc 240	
	acctcgcccc ccgaggaccg gccccggcggg ggcgggggtg cagctggggg cgccggaggac 300	
55	ctggccggagc tggaccagct gctgcggcag cggccgtcgg gggccatgcc gagcgagatc 360	
	aaagggtctag agttctccga gggcttggcc cagggcaaga agcagcgcct aagcaagaag 420	
	ctgcggagga agttacagat gtggctgtgg tcgcagacat tctgccccgt gctgtacgca 480	
60	tggAACGACC tgggcagccg cttttggccg cgctacgtga aggtgggcag ctgtttcagt 540	
	aagcgctcgt gctccgtgcc cgagggcatg gtgtgcaagc cgtccaagtc cgtgcaccc 600	
	acgggtctgc ggtggcgctg tcagcggcgc gggggccagc gctgcccgtg gatccccatc 660	
65	cagtacccca tcatttccga gtgcaagtgc tcgtgtctag 699	

ES 2 278 079 T3

<210> 50

<211> 232

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> SEC ID n° 50

10	Met Glu Arg Cys Pro Ser Leu Gly Val Thr Leu Tyr Ala Leu Val Val
	1 5 10 15
15	Val Leu Gly Leu Arg Ala Thr Pro Ala Gly Gly Gln His Tyr Leu His
	20 25 30
20	Ile Arg Pro Ala Pro Ser Asp Asn Leu Pro Leu Val Asp Leu Ile Glu
	35 40 45
25	His Pro Asp Pro Ile Phe Asp Pro Lys Glu Lys Asp Leu Asn Glu Thr
	50 55 60
	Leu Leu Arg Ser Leu Leu Gly Gly His Tyr Asp Pro Gly Phe Met Ala
	65 70 75 80
30	Thr Ser Pro Pro Glu Asp Arg Pro Gly Gly Gly Ala Ala Gly
	85 90 95
35	Gly Ala Glu Asp Leu Ala Glu Leu Asp Gln Leu Leu Arg Gln Arg Pro
	100 105 110
40	Ser Gly Ala Met Pro Ser Glu Ile Lys Gly Leu Glu Phe Ser Glu Gly
	115 120 125
45	Leu Ala Gln Gly Lys Lys Gln Arg Leu Ser Lys Lys Leu Arg Arg Lys
	130 135 140
50	Leu Gln Met Trp Leu Trp Ser Gln Thr Phe Cys Pro Val Leu Tyr Ala
	145 150 155 160
55	Trp Asn Asp Leu Gly Ser Arg Phe Trp Pro Arg Tyr Val Lys Val Gly
	165 170 175
60	Ser Cys Phe Ser Lys Arg Ser Cys Ser Val Pro Glu Gly Met Val Cys
	180 185 190
65	Lys Pro Ser Lys Ser Val His Leu Thr Val Leu Arg Trp Arg Cys Gln
	195 200 205
70	Arg Arg Gly Gly Gln Arg Cys Gly Trp Ile Pro Ile Gln Tyr Pro Ile
	210 215 220
	Ile Ser Glu Cys Lys Cys Ser Cys
	225 230

<210> 51

<211> 804

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 278 079 T3

<400> SEC ID n° 51

	atgcatctcc tcttatttca gctgctggta ctcctgcctc taggaaagac cacacggcac	60
5	caggatggcc gccagaatca gagttctttt tccccgtac tcctgccaag gaatcaaaga	120
	gagcttccca caggcaacca tgaggaagct gaggagaagc cagatctgtt tgtcgcagtg	180
10	ccacaccccg tagccaccag ccctgcaggg gaaggccaga ggcagagaga gaagatgctg	240
	tccagatggc gcaggttctg gaagaagct gagagagaaa tgcattccatc cagggactca	300
	gatagtgagc ccttcccacc tgggaccagg tccctcatcc agccgataga tggaaatgaaa	360
15	atggagaaat ctccctttcg ggaagaagcc aagaaattct ggcaccactt catgttcaga	420
	aaaactccgg cttctcaggg ggtcatcttg cccatcaaaa gccatgaagt acattggag	480
	acctgcagga cagtgcctt cagccagact ataacccacg aaggctgtga aaaagttagtt	540
20	gttcagaaca acctttgttt tgggaaatgc gggctgttc atttcctgg agccgcgcag	600
	cactccata cctctgttc tcactgtttg cctgccaagt tcaccacgat gcacttgcca	660
	ctgaactgca ctgaacttgc tccgtgatc aaggtggtga tgctggtgg aaggtgccag	720
	tgcaaggtga agacggagca tgaagatgga cacatcctac atgctggctc ccaggattcc	780
25	tttatcccag gagtttcagc ttga	804

<210> 52

30 <211> 267

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400> SEC ID n° 52

	Met His Leu Leu Leu Phe Gln Leu Leu Val Leu Leu Pro Leu Gly Lys	
	1 5 10 15	
40	Thr Thr Arg His Gln Asp Gly Arg Gln Asn Gln Ser Ser Leu Ser Pro	
	20 25 30	
	Val Leu Leu Pro Arg Asn Gln Arg Glu Leu Pro Thr Gly Asn His Glu	
45	35 40 45	
	Glu Ala Glu Glu Lys Pro Asp Leu Phe Val Ala Val Pro His Leu Val	
	50 55 60	
50	Ala Thr Ser Pro Ala Gly Glu Gly Gln Arg Gln Arg Glu Lys Met Leu	
	65 70 75 80	
	Ser Arg Phe Gly Arg Phe Trp Lys Lys Pro Glu Arg Glu Met His Pro	
55	85 90 95	

60

65

ES 2 278 079 T3

Ser Arg Asp Ser Asp Ser Glu Pro Phe Pro Pro Gly Thr Gln Ser Leu
 100 105 110
 Ile Gln Pro Ile Asp Gly Met Lys Met Glu Lys Ser Pro Leu Arg Glu
 115 120 125
 10
 Glu Ala Lys Lys Phe Trp His His Phe Met Phe Arg Lys Thr Pro Ala
 130 135 140
 15
 Ser Gln Gly Val Ile Leu Pro Ile Lys Ser His Glu Val His Trp Glu
 145 150 155 160
 Thr Cys Arg Thr Val Pro Phe Ser Gln Thr Ile Thr His Glu Gly Cys
 165 170 175
 20
 Glu Lys Val Val Val Gln Asn Asn Leu Cys Phe Gly Lys Cys Gly Ser
 180 185 190
 Val His Phe Pro Gly Ala Ala Gln His Ser His Thr Ser Cys Ser His
 195 200 205
 25
 Cys Leu Pro Ala Lys Phe Thr Thr Met His Leu Pro Leu Asn Cys Thr
 210 215 220
 Glu Leu Ser Ser Val Ile Lys Val Val Met Leu Val Glu Glu Cys Gln
 225 230 235 240
 30
 Cys Lys Val Lys Thr Glu His Glu Asp Gly His Ile Leu His Ala Gly
 245 250 255
 35
 Ser Gln Asp Ser Phe Ile Pro Gly Val Ser Ala
 260 265
 40
 <210> 53
 <211> 1523
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> SEC ID n° 53
 50 ctggcgccgg cgggagctgc ggcggataacc cttgcgtgct gtggagaccc tactctcttc
 gctgagaacg gcccgtacgc gggactgaag gccggggagcc cactccccac ccggggctag
 cgtgcgtccc tagactcgag cggggcaagg gagccagtgg ccccccacgg gggaccggaa
 aacttttctg ggctcctggg cgcccccgt agcccgctc catgctccgg cagccggcccg
 aaaccccagcc cccggcgtga cggcccccgc cgctccgggc agggcccatg ccctgcgcgc
 tccgggggtc gtaggctgcc gccgagccgg ggctccggaa gccggcgggg gcccggccgc
 cgtgcggggc gtcaatggat cggccactcca gctacatctt catctggctg cagctggagc
 tctgcgccat ggccgtgctg ctcaccaaag gtgaaaattcg atgctactgt gatgctgcc
 actgtgttagc cactggttat atgtgtaaat ctgagctcag cgcctgctc tctagacttc
 ttqatcctca qaactcaat tccccactca cccatqqctq cctqqactct cttqcaaqca

ES 2 278 079 T3

	cgacagacat ctgccaagcc aaacaggccc gaaaccactc tggcaccacc atacccacat	660
	tggaatgctg tcatgaagac atgtgcaatt acagagggct gcacgatgtt ctcttcctc	720
5	ccaggggtga ggccctcagga caaggaaaca ggtatcagca tgatggtagc agaaacctta	780
	tcaccaaggt gcaggagctg acttcttcca aagagtttg gttccgggca gcggtcattg	840
	ccgtgccccat tgctggaggg ctgattttatg tggatgttat tatgttggcc ctgaggatgc	900
10	ttcgaagtga aaataagagg ctgcaggatc agcggcaaca gatgctctcc cgtttgcact	960
	acagtttca cggacaccat tccaaaaagg ggcaggttgc aaagtttagac ttggaatgca	1020
	tggtgccggt cagtgggcac gagaactgct gtctgacctg tgataaaaatg agacaaggcag	1080
15	acctcagcaa cgataagatc ctctcgcttg ttcactgggg catgtacagt gggcacggga	1140
	agcttggaaatt cgtatgacgg agtcttatct gaactacact tactgaacag cttgaaggcc	1200
	ttttgatgttc tgctggacag gggacttta tctgaagaca aactcattta atcatcttg	1260
20	agagacaaaaa tgacctctgc aaacagaatc ttggatattt cttctgaagg attatttgca	1320
	cagacttaaa tacagttaaa tggatattt gctttaaaa ttataaaaag caaagagaag	1380
	actttgtaca cactgtcacc agggttattt gcatccaagg gagctggaat tgagtaccta	1440
25	aataaaacaaa aatgtgccct atgtaagctt ctacatctt attatttgta aagatttaaa	1500
	agaaatatat atattttgtc tga	1523

30 <210> 54
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> SEC ID n° 54

40	Met Asp Arg His Ser Ser Tyr Ile Phe Ile Trp Leu Gln Leu Glu Leu 1 5 10 15
	Cys Ala Met Ala Val Leu Leu Thr Lys Gly Glu Ile Arg Cys Tyr Cys 20 25 30
45	Asp Ala Ala His Cys Val Ala Thr Gly Tyr Met Cys Lys Ser Glu Leu 35 40 45
50	Ser Ala Cys Phe Ser Arg Leu Leu Asp Pro Gln Asn Ser Asn Ser Pro 50 55 60
	Leu Thr His Gly Cys Leu Asp Ser Leu Ala Ser Thr Thr Asp Ile Cys 65 70 75 80
55	Gln Ala Lys Gln Ala Arg Asn His Ser Gly Thr Thr Ile Pro Thr Leu 85 90 95
60	Glu Cys Cys His Glu Asp Met Cys Asn Tyr Arg Gly Leu His Asp Val 100 105 110
	Leu Ser Pro Pro Arg Gly Glu Ala Ser Gly Gln Gly Asn Arg Tyr Gln 115 120 125

ES 2 278 079 T3

His Asp Gly Ser Arg Asn Leu Ile Thr Lys Val Gln Glu Leu Thr Ser
130 135 140

5 Ser Lys Glu Leu Trp Phe Arg Ala Ala Val Ile Ala Val Pro Ile Ala
145 150 155 160

10 Gly Gly Leu Ile Leu Val Leu Leu Ile Met Leu Ala Leu Arg Met Leu
165 170 175

Arg Ser Glu Asn Lys Arg Leu Gln Asp Gln Arg Gln Gln Met Leu Ser
180 185 190

15 Arg Leu His Tyr Ser Phe His Gly His His Ser Lys Lys Gly Gln Val
195 200 205

Ala Lys Leu Asp Leu Glu Cys Met Val Pro Val Ser Gly His Glu Asn
210 215 220

20 Cys Cys Leu Thr Cys Asp Lys Met Arg Gln Ala Asp Leu Ser Asn Asp
225 230 235 240

25 Lys Ile Leu Ser Leu Val His Trp Gly Met Tyr Ser Gly His Gly Lys
245 250 255

Leu Glu Phe Val
260

30

35

40

45

50

55

60

65